

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 23

L'ARSÉNO-RÉSISTANCE

AU COURS DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 9 décembre 1931

PAR

Paul-Léon-Raoul-Jacques-Jean-Baptiste MARTIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
EXTERNE DES HÔPITAUX

Né au BUGUE (Dordogne), le 6 mai 1908.

Examineurs de la Thèse	}	MM. PETGES, professeur.....	Président.
		BONNIN, professeur.....	
		PAPIN, agrégé.....	Jugés.
		JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1931



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 23

L'ARSÉNO-RÉSISTANCE

AU COURS DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 9 décembre 1931

PAR

Paul-Léon-Raoul-Jacques-Jean-Baptiste MARTIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
EXTERNE DES HÔPITAUX

Né au BUGUE (Dordogne), le 6 mai 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur.....	Président.
		BONNIN, professeur	Juges.
		PAPIN, agrégé.....	
		JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, LE DANTEC, DENIGES, AUCHÉ

PROFESSEURS

MM.	MM.
Clinique médicale..... MAURIAC.	Zoologie et parasitologie..... MANDOUL.
id..... CASSAET.	Médecine expérimentale..... DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale..... CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique..... TEULIÈRES.
id..... BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.. ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales... CARLES.	Clinique gynécologique..... GUYOT.
Clinique d'accouchements..... ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.. CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique. SABRAZES.	Chimie biologique et médicale..... DELAUNAY.
Anatomie..... VILLEMEN.	Physique médicale et pharmaceutique... SIGALAS.
Anatomie générale et histologie..... G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques. BONNIN.
Physiologie..... PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques PETGES.
Hygiène..... LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires. DUVERGEY
Médecine légale et déontologie..... LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales. ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic. RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... PORTMANN.
Chimie..... CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée..... LABAT.
Botanique et matière médicale..... BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.. SELLIER.
Pharmacie..... DUPOUY.	

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie..... DUBECQ.	Chirurgie générale..... PAPIN.
id..... DUFOUR.	id..... JEANNENEY.
Physiologie..... FABRE.	id..... CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles..... R. SIGALAS.	id..... LOUBAT.
Médecine générale..... GREYX.	Obstétrique..... PERY.
id..... AUBERTIN.	id..... RIVIÈRE.
id..... DAMADE.	Ophtalmologie..... BEAUVIEUX.
id..... PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie..... JOULIA.
id..... DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie. VITTE
Maladies mentales..... PERRENS.	

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	MM.
Clinique dentaire..... CAVALIÉ.	Puériculture..... FAUGÈRE.
Médecine opératoire..... PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac.. GOLSE.
Accouchements..... RIVIÈRE.	Zoologie et parasitologie..... R. SIGALAS.
Ophtalmologie..... CABANNES.	

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidenté du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

A MON PERE ET A MA MERE

A MA GRAND'MERE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR G.-M. LAFON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLEMIN

*Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Officier d'Académie,
Croix de Guerre,
Officier de Sainte-Anne de Russie.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHELEAU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOULIA.

MONSIEUR LE DOCTEUR RABERE.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETGES

*Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques à la Faculté
de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

AVANT-PROPOS

C'est un agréable devoir pour nous de sacrifier à l'usage en commençant notre thèse par des remerciements.

Que M. le Professeur Petges, qui nous a fait un grand honneur en acceptant de présider notre thèse et nous a toujours réservé un accueil bienveillant au cours de nos stages dans son service, trouve ici l'expression de notre gratitude.

Nos remerciements iront également à M. le Professeur agrégé Joulia, pour sa précieuse direction dans l'élaboration de ce travail, ainsi qu'à M. le Docteur Lecoulant et à M. le Docteur David-Chaussé, qui nous ont toujours témoigné la plus grande sympathie.

L'ARSÉNO-RÉSISTANCE

AU COURS DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

INTRODUCTION

Dans le cours de nos stages à la Clinique dermatologique et au Dispensaire de prophylaxie antivénérienne de Bordeaux, il nous a été donné d'observer à différentes reprises un phénomène particulier pendant la thérapeutique de la syphilis par les arsénobenzènes.

Un malade est soumis au traitement arsenical pour une manifestation syphilitique récente. Au cours même ou peu de temps après la fin de la première ou de la deuxième série d'injections, réapparaissent des accidents contagieux, le plus souvent du type secondotertiaire. La syphilis semble avoir été activée et son évolution plus rapide que normalement. On a même observé parfois des sujets qui contractaient un nouveau chancre syphilitique en cours de traitement.

C'est cette défaillance du pouvoir des arsénobenzènes que l'on a qualifiée du nom d'*arséno-résistance*.

Ce fait n'est pas isolé et il a déjà été rapporté dans la littérature médicale avec une fréquence croissante depuis quelques années. Il y a là de quoi inquiéter les médecins qui emploient fréquemment les arsénobenzènes et s'attendent à

avoir toujours de bons résultats. Aussi nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier cette question et nous l'avons choisie comme sujet de notre thèse.

Nous nous placerons uniquement à un point de vue clinique, et c'est ainsi que nous avons écarté les cas où l'arsenic se révèle impuissant à rendre la réaction de Bordet-Wassermann négative. Cette réaction est en effet sujette à trop de fluctuations pour que l'on puisse lui accorder la valeur d'un signe clinique. De plus, si au début on a cru qu'elle était réellement spécifique, nous savons actuellement qu'elle mesure seulement une modification de l'état physico-chimique du sang.

Nous entendons par arséno-résistance la persistance des manifestations syphilitiques cédant habituellement et rapidement au traitement arsenical institué dans les cas semblables.

Laissant de côté les manifestations viscérales, telles que les accidents nerveux ou hépatiques, dont l'interprétation de la résistance est parfois délicate, nous n'étudierons que les lésions cutanées et muqueuses.

Nous envisagerons enfin l'échec du traitement d'une manière générale, car il se produit aussi bien en employant l'arsenic sous la forme de composés organiques trivalents ou pentavalents. Si les récidives sont plus nombreuses en apparence avec les composés trivalents, c'est que probablement ils sont davantage employés.

Après un court rappel historique, nous nous proposons d'étudier successivement les formes cliniques, la pathogénie et le traitement de ce phénomène, dont nous présentons quelques nouveaux cas.

HISTORIQUE

Jusque vers 1910 les médecins n'avaient à leur disposition que le mercure pour traiter leurs syphilitiques. Cependant, l'arsenic avait déjà fait une timide apparition et dès 1836 c'est sous forme d'iodure d'arsenic que Ricord l'associait au mercure.

Puis le cacodylate de soude à fortes doses eut son emploi au début du siècle, mais il faut attendre à 1908, où Hallopeau préconisa en France l'atoxyl, pour voir réellement entrer les composés arsenicaux organiques dans la thérapeutique. Quelques cures remarquables furent bien effectuées avec l'atoxyl, mais ce médicament fut rapidement abandonné en raison des dangers que présentait son emploi et particulièrement à cause des névrites optiques, souvent suivies de cécité, qu'il déterminait.

Les recherches d'Ehrlich donnèrent alors naissance au 606, puis aux novarsénobenzènes, qui tiennent encore une place prépondérante dans le traitement de la syphilis.

Il serait superflu de rappeler l'exemple de Mithridate si ce n'était pour montrer combien sont connues l'accoutumance, la résistance d'un organisme vis-à-vis d'un médicament. Aussi, dès l'introduction des composés arsenicaux organiques dans la thérapeutique antisyphilitique, essaya-t-on de se rendre compte si le même phénomène était susceptible de se produire.

Au point de vue expérimental, les premiers travaux d'Ehrlich en 1907 portant sur l'atoxyl et les trypanosomes semblèrent démontrer la possibilité d'une arséno-résistance de ces parasites. Il arriva, en effet, à ces conclusions que : Si certaines rares de trypanosomes sont naturellement réfractaires

aux arsenicaux, d'autres peuvent progressivement, par mithridatisation, échapper à l'action du médicament, et d'autres enfin, sans traitement préalable, devenir subitement réfractaires. Par analogie, ces conclusions furent appliquées au tréponème pâle.

Les expériences de Conder, en 1911, faites avec le salvarsan sur le spirochète de la fièvre récurrente arrivèrent au même résultat, ainsi que celles d'Akatsu et Noguchi, dont le résultat fut publié en 1917. Ces dernières portaient sur le tréponème de la syphilis.

Ehrlich avait été conduit, par ses travaux, redoutant une arséno-résistance possible, à utiliser la technique de la dose unique, massive, stérilisante, de 606.

La clinique ne tarda pas à justifier ses craintes, et dès 1910 M. Ravaut faisait, à la Société médicale des hôpitaux de Paris, une communication dans laquelle il signalait les insuccès de la thérapeutique par le 606. L'injection unique venait d'être abandonnée et l'on s'était déjà aperçu que si l'arsénobenzol était excellent, il n'en exigeait pas moins un emploi prolongé, comme avec le mercure.

Puis MM. Hudelo et Jolivet en 1911, Gaucher et M. Lévy-Franckel en 1913, M. Giroux et Mlle Patte en 1914, signalent à leur tour des cas de syphilis acquise résistant et évoluant malgré des injections répétées de 606.

Depuis 1920, les cas d'arséno-résistance publiés, sont devenus beaucoup plus fréquents et ont fait l'objet des thèses de Aristoff et Bacquelin, à Paris. Il convient de réserver une place spéciale aux travaux de l'Ecole lyonnaise, car MM. les Professeurs Nicolas et Gaté, ainsi que le Docteur Lacassagne, ont jeté le cri d'alarme et attiré l'attention sur ce phénomène inquiétant pour l'avenir des malades traités par les arsénobenzènes.

ETUDE CLINIQUE

La résistance de la syphilis au traitement arsenical se présente en clinique de façon très variable, car la diversité d'action du médicament est infinie entre les deux cas extrêmes : celui, le plus net, où non seulement l'arsenic n'améliore pas les lésions, mais les aggrave, et celui où la guérison s'effectue bien, mais très lentement en comparaison avec les cas analogues traités de même.

Aussi est-il assez difficile de classer les différentes modalités de cet insuccès thérapeutique.

Cependant, à la suite de MM. Gougerot, Nicolas, Lacassagne et Froment, la plupart des auteurs distinguent trois formes cliniques dans cette progression : l'arséno-récidive, l'arséno-résistance caractérisée et l'arséno-activation.

Nous croyons cependant qu'il serait bon de ne pas omettre les formes les plus légères, auxquelles le terme d'arséno-résistance larvée semble être celui qui s'applique le mieux.

I. — Arséno-récidive.

Cette forme, de beaucoup la plus fréquente, groupe tous les cas où les malades sont favorablement influencés au début par le traitement arsenical et dont les accidents réapparaissent peu de temps après ou dans le cours même de la série d'injections. Elle est également la plus intéressante à connaître en raison des erreurs qu'elle peut faire commettre.

En effet, si la syphilis arséno-résistante complète, caractérisée, ne peut passer inaperçue ni du malade ni du médecin,

il n'en est pas de même des arséno-récidives. Ainsi que le dit M. le Professeur Gougerot dans le *Bulletin thérapeutique* : « On s'acharne à continuer le novarsénobenzol qui commence à agir, on s'étonne de son peu d'action, on perd un temps précieux, on a beau augmenter les doses, répéter les cures, la syphilis résiste, alors que par contraste quelques injections de bismuth la guérissent rapidement et complètement ».

L'arséno-récidive peut apparaître après une de ces guérisons traînantes dont nous parlerons à propos des formes larvées, et on aurait peut-être alors pu prévoir la résistance, mais le plus souvent la guérison s'est effectuée normalement et il était impossible de suspecter la possibilité d'une résistance au traitement.

Le délai d'apparition de ces nouvelles lésions, bien qu'assez court en général, est très variable. D'après l'ensemble des observations publiées, il paraît être d'une quinzaine de jours après la fin de la première cure arsenicale. C'est alors que l'on a l'impression que l'arsenic a suffi seulement à maintenir le malade sans lésions visibles tant que son action s'est poursuivie, mais n'a pas empêché l'évolution de la syphilis, qui se manifeste peu après par des poussées offensives.

OBSERVATION I (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne :

M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Apparition de syphilides psoriasiformes neuf jours après la fin de la première série, chez un malade traité pour un chancre datant de trois jours.

L... (Jean), musicien, âgé de 23 ans, vient le 14 février 1931 parce que depuis trois jours il présente une érosion à fond diphthéroïde, lenticulaire, située sur la partie droite de la verge au voisinage du frein, à cheval sur le sillon balanique et le reflet pré-

putial. De cette érosion très indurée, en feuillet de livre, suinte une sérosité abondante contenant de nombreux tréponèmes.

Dans l'aîne gauche, polyadénopathie un peu douloureuse. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Jusqu'au 15 avril 1931, le malade reçoit une série de 6 g. 15 de novarsénobenzol intraveineux en dix injections, dont les quatre dernières de 0 g. 90.

Le 24 avril 1931, *c'est-à-dire neuf jours après*, il revient avec des syphilides psoriasiformes localisées à la face antérieure des poignets et à la face postérieure des coudes. Il présente, en outre, des syphilides croûteuses du cuir chevelu et des syphilides papuleuses de l'oreille et de la face.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative, et on le soumet au traitement par un sel de bismuth oléosoluble dont il reçoit :

le 24 avril 1931, Bivatol 1/2 ampoule;

le 29 avril 1931, Bivatol, 1 ampoule;

le 5 mai 1931, Bivatol 1 ampoule.

On note ce jour une grande amélioration des lésions.

Le 29 mai 1931, la réaction de Wassermann est franchement positive. La cure de quinze injections de Bivatol est terminée le 15 juin 1931. Du 15 juillet au 15 septembre 1931, il a reçu une série complète de sulfarsénol sous-cutané terminée par quatre injections de 0 g. 60. Le 29 septembre 1931, la réaction de Wassermann est négative, et le malade ne présente aucune lésion.

Il doit continuer son traitement à Paris.

Cette observation schématise bien le processus de l'arséno-récidive. En effet, ce malade venu à la consultation pour un chancre syphilitique datant de trois jours a été soumis immédiatement au traitement par le novarsénobenzol. Le chancre a disparu, la cure s'est poursuivie, et neuf jours après sa terminaison sont apparues des lésions syphilitiques en évolution.

OBSERVATION II (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne :

M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Apparition d'un accident chancriforme quatorze jours après la fin d'une première série chez un sujet porteur d'un accident primitif datant de huit jours.

L... (Gérard), coiffeur, âgé de 19 ans, vient consulter le 13 janvier 1931 pour un accident primitif datant de huit jours. C'est un chancre typique, du type diphtéroïde, gros comme un pois, siégeant sur le reflet préputial.

Une polyadénopathie inguinale accompagne cette lésion dont la sérosité contient des tréponèmes à l'ultramicroscope.

Le malade est aussitôt soumis au traitement par le novarsénobenzol :

Réaction de Wassermann négative :

13 janvier 1931, N. A. B. 0 g. 15;

16 janvier 1931, N. A. B. 0 g. 30.

Réaction de Wassermann négative :

20 janvier 1931, N. A. B. 0 g. 45;

27 janvier 1931, N. A. B. 0 g. 60.

Réaction de Wassermann positive .

3 février 1931, N. A. B. 0 g. 75.

Réaction de Wassermann positive .

10 février 1931, N. A. B. 0 g. 75;

24 février 1931, N. A. B. 0 g. 60.

Réaction de Wassermann négative :

3 mars 1931, N. A. B. 0 g. 75;

10 mars 1931, N. A. B. 0 g. 75;

17 mars 1931, N. A. B. 0 g. 75.

Soit, au total, 5 g. 85 pour un poids de 57 kilos.

Le 7 avril 1931, le malade revient porteur d'une érosion ovulaire nettement indurée, recouverte d'une croûte et siégeant sur le limbe préputial. Cet accident chancriforme date de huit jours, *soit environ quinze jours après la fin de la première série d'injections.*

Le malade est soumis à un traitement par le Bivato!, dont il reçoit quinze injections jusqu'au 26 mai 1931.

Le 30 juin 1931 la réaction de Wassermann est négative. Une série complète de sulfarsénol est effectuée jusqu'au 31 août 1931; elle se termine par quatre injections de 0 g. 60.

Actuellement, le malade fait son service militaire et suit un traitement régulier par le Bivato!.

En résumé, il s'agit d'un malade, traité à la période présérologique de sa syphilis, qui a présenté un accident chancriforme quatorze jours après la fin de la première série de novarsénobenzol. Cette cure a cependant été très régulière. Certains auteurs diraient que les 0 g. 75 injectés étaient insuffisants, mais il est alors peu pratique d'user d'un médicament à des doses trop élevées, alors que d'autres produits sont susceptibles de donner des résultats égaux, sinon meilleurs, avec moins de risques.

(OBSERVATION III (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne :

M. le Docteur DAVID-CHAUSSÉ.)

Accident primitif. Plaques muqueuses et syphilides palmaires trente-cinq jours après la fin d'une première série d'injections de sulfarsénol.

A... (Amédée), manœuvre, âgé de 36 ans, vient le 1^{er} mai 1930 pour un chancre syphilitique du sillon balano-préputial. La réaction de Wassermann pratiquée ce jour-là a été fortement positive.

Du 1^{er} mai au 4 juin 1930, ce malade a reçu à l'hôpital 0 g. 15 de novarsénobenzol, puis ce médicament étant mal toléré, 0 g. 06,

0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 24, 0 g. 30, 0 g. 36 et 0 g. 42 de sulfarsénol sous-cutané. Ces injections provoquaient du reste une légère élévation de température et un peu de céphalée. Devant cette intolérance, le 4 juin 1930, on commence une série d'arsaminol, interrompue pour les mêmes raisons.

Le malade ne revient à la consultation que le 28 juin et il se plaint de douleurs très vives au niveau du tibia gauche. Il n'y a pas de périostite visible. Un sirop mixte, du type sirop de Gibert, est prescrit au malade et le 5 juillet 1930 ses douleurs tibiales ont régressé.

Le même traitement est poursuivi, mais le 13 juillet 1930 ce malade revient avec des plaques muqueuses des fosses nasales et des syphilides palmaires du type secondotertiaire, accidents remarqués depuis cinq à six jours.

Cet homme ne pouvant venir à la consultation régulièrement, on lui prescrit des pilules d'hectargyre, et lorsqu'il revient, le 14 février 1931, il ne présente plus de lésions.

Il avait pris et il continue encore à prendre un sirop mercuriel et ioduré.

Ce malade est intéressant parce que les récidives de sa maladie ont revêtu la forme de plaques muqueuses. En effet, les lésions banales, celles que l'on s'attend à trouver en présence d'une syphilis récente, telles que la roséole ou les plaques muqueuses, ne sont pas le type habituel des arséno-récidives.

En outre, l'ingestion de sirop mixte n'a pas empêché l'apparition de l'éruption, qui avait eu comme prélude des douleurs au niveau du tibia.

Nous ne pensons pas qu'il puisse s'agir là d'un phénomène d'hydragyro-résistance associé à l'arséno-résistance.

En effet, les lésions ont apparu quelques jours après le début du traitement par le mercure, dont l'action sous cette forme a été trop lente pour faire avorter les accidents constatés. De plus, la continuation de la médication a guéri le malade et actuellement le résultat atteint est consolidé par le sirop mixte.

OBSERVATION IV (Inédite).

(Clinique dermatologique; consultation du Dispensaire de prophylaxie antivénérienne : M. le Professeur PETGES
et M. le Docteur LECOULANT.)

Accident primitif datant d'une semaine. — Récidives d'aspect papuleux et croûteux survenues trente jours après un court traitement par le novarsénobenzol.

V... (Teodomiro), manoeuvre, 30 ans, présente le 3 janvier 1930 un chancre induré, à droite de la racine du frein, apparu depuis une semaine. Une volumineuse adénopathie inguinale bilatérale accompagne cette lésion, dont la sérosité contient de nombreux tréponèmes.

La réaction de Wassermann est négative et le malade est mis en traitement par le novarsénobenzol :

3 janvier 1930, NAB	0 g. 15
7 janvier 1930, NAB	0 g. 30
10 janvier 1930, NAB	0 g. 45
21 janvier 1930, NAB	0 g. 60
31 janvier 1930, NAB	0 g. 60
7 janvier 1930, NAB	0 g. 75

Le 11 mars 1930, *c'est-à-dire trente jours après la dernière injection*, le malade revient avec des syphilides croûteuses disséminées sur le cuir chevelu et la nuque. Sur le visage, les avant-bras, les poignets et le scrotum des syphilides papuleuses s'étendent en nappe.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative et le traitement est poursuivi par le cyanure de mercure.

Le 18 mars 1930, la séro-réaction est devenue fortement positive.

Après avoir reçu dix injections de 1 centigramme de cyanure de mercure, une série de novar est commencée et il reçoit 5 g. 70 en neuf injections jusqu'au 3 juin 1930.

Le 18 juin 1930, la réaction de Wassermann est négative.

Du 4 juillet 1930 au 10 septembre 1930, quinze injections de Bivatol sont pratiquées.

Du 4 novembre 1930 au 13 janvier 1931, une série complète de sulfarsénol, terminée par quatre injections de 0 g. 60, est effectuée.

Du 24 février 1931 au 8 mai, une série de quinze injections de Bivatol.

Du 12 juin au 31 juillet 1931, une nouvelle série de sulfarsénol, terminée également par quatre doses de 0 g. 60.

De nouveaux examens du sang pratiqués en octobre 1930, le 2 juin 1931 et le 4 septembre 1931, ont toujours donné un résultat négatif.

Actuellement, le malade est en cours de traitement par le Quinby.

Ce malade a donc présenté des manifestations syphilitiques évolutives trente jours après la dernière injection de novarsénobenzol.

Il faut remarquer que la première série, si elle a été progressive, n'a pas été intensive ni prolongée, par suite du départ du malade, si bien qu'elle s'est bornée à l'injection de 2 g. 85 de médicament.

Cet exemple doit nous mettre en garde contre le danger des traitements insuffisants, susceptibles de provoquer une arséno-résistance.

OBSERVATION V (Inédite).

(Due à l'obligeance du Docteur LECOULANT.)

Chancre induré datant de quelques jours. — Récidives d'aspect papulo-squameux sept jours après la fin de la première série de novarsénobenzol.

S... (C.), âgé de 22 ans, est vu pour la première fois le 1^{er} décembre 1930. Il présente depuis quelques jours un chancre induré de la verge. La sérosité du chancre contient des tréponèmes et la réaction de Hecht-Sabrazès est négative.

Le traitement est commencé par le novarsénobenzol intraveineux, dont il reçoit les doses suivantes :

1 ^{er} décembre 1930	0 g. 15
3 décembre 1930	0 g. 30
5 décembre 1930	0 g. 45
8 décembre 1930	0 g. 60
15 décembre 1930	0 g. 75
22 décembre 1930	0 g. 75
29 décembre 1930	0 g. 75
5 janvier 1931	0 g. 75
12 janvier 1931	0 g. 75

Le 19 janvier 1931, il revient porteur d'une éruption de syphilitides papulo-squameuses profuses siégeant sur le visage et le tronc.

Il n'y a pas d'albumine dans les urines, aussi le traitement est aussitôt continué par le Bivato!, dont il reçoit jusqu'au 10 mars 1931 quinze injections intramusculaires, à raison de deux par semaine.

Le 7 avril 1931, la réaction de Hecht est négative et il est pratiqué au malade les injections suivantes :

7 avril 1931, NAB	0 g. 15
9 avril 1931, NAB	0 g. 30
14 avril 1931, NAB	0 g. 45

Le médicament doit être abandonné, le malade étant intolérant; une heure après l'injection de 0 g. 45, il a présenté des nausées, des vomissements et un état fébrile qui dura toute la nuit.

Du 19 avril au 6 juin 1931, il reçut une cure de quinze injections de Bivato!.

Le 6 juillet 1931, la réaction de Hecht est négative.

Du 6 juillet au 26 août 1931, quinze injections d'Arsaminol sont pratiquées à ce malade, et le 21 septembre 1931 la réaction de Hecht est négative.

Du 22 septembre 1931 au 10 novembre 1931, le traitement est poursuivi par une cure de quinze injections de Bivato!.

Voilà un malade qui, un mois et demi environ après le début de la syphilis, a présenté des récidives d'aspect papulo-

squameux. Le traitement, constitué par les injections intra-veineuses de novarsénobenzol, avait cependant été très complet et l'on a l'impression que les injections reçues ont simplement maintenu le malade sans lésions visibles.

Toutefois l'arsenic paraît avoir activé la maladie, puisque ces syphilides papulo-squameuses sont un peu prématurées étant donné l'âge de la maladie.

OBSERVATION VI (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne :

M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Accident primitif de la fourchette datant de quinze jours. Récidives sous forme de syphilides palmaires au cours de la troisième série d'injections de novarsénobenzol.

P... (Thérèse), sans profession, âgée de 26 ans, vient consulter le 3 mai 1928 pour un accident primitif de la fourchette remarqué il y a une quinzaine de jours.

La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Du 5 mai 1928 au 21 juin 1928, la malade, pesant 54 kilos, reçoit 5 g. 25 de novarsénobenzol en neuf injections, dont cinq à 0 g. 75.

Le 12 juillet, la séro-réaction est négative et une deuxième cure de novar est commencée. Elle se termine le 25 octobre avec un total de 6 g. 45, après quatre injections de 0 g. 75.

Le 28 octobre 1928, la réaction de Wassermann est négative.

Une troisième série de novarsénobenzol est commencée, mais la malade tolère moins bien les injections, si bien que le 17 janvier 1929 elle n'a reçu que 2 g. 55 du médicament.

Le 17 février 1929, elle revient à la consultation avec des lésions qui auraient débuté pendant le cours même de la troisième série. Le diagnostic de syphilides circinées des paumes des mains, des poignets et des avant-bras est porté.

La réaction de Wassermann est fortement positive et jusqu'au

8 avril 1929 il est pratiqué quinze injections de 1 centigramme de cyanure de mercure.

Après ces injections, la séro-réaction est encore positive et jusqu'au 2 juillet 1929 elle reçoit quinze injections de Muthanol.

Le 17 octobre 1929, la réaction de Wassermann est négative et la malade reçoit dix injections de Quinby soluble jusqu'au 2 janvier 1930.

Le 20 février 1930, les réactions de Wassermann et de Vernes sont négatives et douze injections d'huile grise (0 g. 08) sont pratiquées.

En août 1930, la séro-réaction est négative et trente pilules de Ricord sont ordonnées.

Depuis la malade n'a pas été revue.

Que faut-il conclure de cette observation ?

La malade avait reçu deux cures régulières et très complètes de novarsénobenzol lorsque, au cours de la troisième série, elle a présenté des syphilides palmaires.

Si nous devons nous garder de pratiquer des traitements insuffisants : « Mieux vaut pas d'arsenic que pas assez », dit-on, cette observation nous donne également à penser qu'il ne faut pas en abuser et varier le plus possible les médications.

OBSERVATION VII (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne .

M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Apparition de syphilides érosives et de plaques muqueuses à la fin de la deuxième série d'acétylarsan.

L... (Marcel), peintre, 24 ans, vient à la consultation le 3 mars 1931.

Au mois d'août 1930, il a eu un chancre syphilitique suivi de roséole. Ce malade a été traité en ville par deux séries de dix injections d'acétylarsan.

Vers la fin de la deuxième série sont apparues des syphilides érosives au niveau de la face muqueuse du prépuce et des plaques muqueuses à la face interne des joues et des commissures labiales.

Actuellement il présente des syphilides papulo-croûteuses du front et une adénopathie inguinale et épitrochléenne bilatérales. Sur la face muqueuse du prépuce, à droite, apparaissent des syphilides circinées; on constate, à gauche, la cicatrice indurée du chancre. Les réactions de Bordet-Wassermann et de Vernes sont négatives. Douze injections de cyanure de mercure sont effectuées.

Le 17 mars 1931, la réaction de Hecht est positive, et jusqu'au 6 mai 1931, il reçoit dix injections de novarsénobenzol, dont deux à 0,90.

Le 21 mai 1931, la réaction de Hecht demeure positive et jusqu'au 24 juillet 1931 on pratique une cure de quinze injections de Bivitol.

Le 25 août 1931, la réaction de Wassermann est négative.

Actuellement, le malade est en cours de traitement par des injections sous-cutanées de sulfarsénol.

OBSERVATION VIII (Inédite.)

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne .

M. le Docteur DAVID-CHAUSSE.)

Syphilides ulcéreuses plantaires deux mois après la deuxième série de sulfarsénol.

D... (Louis), débardeur, 26 ans.

Le malade aurait contracté la syphilis il y a quatre ans et aurait suivi un traitement régulier.

Le 5 septembre 1928, il est porteur d'un chancre mixte, occupant tout le côté droit du sillon balano-préputial et touchant le frein. Cette lésion, qui date de quinze jours environ, s'accompagne d'une volumineuse adénopathie inguinale. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Du 5 septembre 1928 au 27 mars 1929, il reçoit de façon presque ininterrompue 5 g. 40 de novarsénobenzol intra-veineux.

Du 19 avril 1929 au 6 août 1929, il reçoit encore 2 g. 46 de sulfarsénol au cours des douze injections suivantes : 0 g. 06, 0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 24, 0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 24, 0 g. 18, 0 g. 24, 0 g. 30, 0 g. 30, 0 g. 30.

Le 17 mai 1929 la réaction de Wassermann était négative.

Le 28 octobre 1929, ce malade présente depuis une semaine des syphilides ulcéreuses de la plante des pieds et des orteils. Il est hospitalisé du 24 novembre 1929 au 3 janvier 1930 et il prend à l'hôpital du sirop de Gibert, qui fait disparaître les lésions.

Le 4 janvier 1930, la séro-réaction est fortement positive. Depuis, le malade a été perdu de vue.

Il convient d'insister avec M. le Professeur Gougerot sur l'aspect papulo-squameux que revêtent les lésions. Tout en restant typiques, elles représentent néanmoins des formes assez rares de la syphilis. Dès 1921, ce fait était signalé par Jessner comme constituant la majorité des récidives.

L'hyperkératose est telle que ces manifestations prennent un aspect nettement psoriasiforme. Cette éruption est caractérisée par des plaques infiltrées, de la dimension d'une pièce de 1 franc, d'une couleur rouge cuivrée, papuleuses, squameuses et pouvant se grouper en nappes plus ou moins étendues, siégeant soit sur la face, la verge ou les membres supérieurs.

Pour M. Gougerot cet aspect est si caractéristique que la vue seule lui fait suspecter un phénomène d'arséno-résistance.

Enfin, si ces lésions sont typiques par leur aspect, elles peuvent ne pas l'être par rapport au moment où elles surviennent.

Nous entendons par là les manifestations tertiaires ou secondaires apparaissant dans les premiers mois de la syphilis. Ces accidents sont assez fréquents, et l'on voit des lésions papuleuses se grouper pour revêtir une forme circinée, serpiginieuse ou en nappe. Elles affectent encore ce caractère tertiaire d'être limitées, régionales.

Il en est de même pour les accidents chancreiformes, qui, très rares en pratique courante, se rencontrent souvent en matière d'arséno-résistance. Ces derniers sont, du reste, susceptibles de créer une cause d'erreur sur laquelle nous reviendrons à propos du diagnostic.

Le point remarquable sur lequel il faut insister est que, souvent, la syphilis prend un aspect tertiaire. On se trouve en présence d'une syphilis vieillie, identique à une syphilis insuffisamment traitée. En fait, elle l'a bien été, puisque la maladie a évolué malgré le traitement qui aurait dû normalement « blanchir » les malades.

II. — Arséno-résistance larvée.

Les formes atténuées sont celles qui risquent le plus de passer inaperçues, car elles ne se manifestent que par une lenteur anormale dans la cicatrisation des lésions.

Après la première injection de composé arsenical, le chancre peut s'agrandir, suinter plus abondamment, en un mot il peut s'aggraver : c'est le phénomène de la réaction d'Herxheimer. Cette réaction est tout à fait passagère et les injections pratiquées par la suite font disparaître rapidement les lésions.

Habituellement, un chancre de dimensions moyennes est cicatrisé après la troisième injection arsenicale, c'est-à-dire en une dizaine de jours. Le même délai s'observe également pour la roséole.

Plus rarement, la cicatrisation du chancre est particulièrement lente, et on ne sait si ce retard doit être attribué à l'arsenic ou à l'évolution naturelle du chancre : ce sont les formes larvées de l'arséno-résistance.

L'observation suivante en est un exemple :

OBSERVATION IX (Inédite).

(Hôpital de salubrité : M. le Professeur agrégé JOULIA.)

D... (Alice), prostituée, âgée de 22 ans, est entrée dans le service le 31 octobre 1930 pour une uréthrite gonococcique. Elle n'a aucun antécédent syphilitique.

Le 10 novembre 1930, on note, à l'examen, l'existence d'une petite érosion lenticulaire siégeant à la racine du capuchon du clitoris, légèrement indurée et suintant une sérosité claire. Il n'y a pas de ganglions appréciables.

Le 13 novembre 1930, c'est un chancre en cocarde typique que nous apercevons. La sérosité contient de nombreux tréponèmes et un ganglion est apparu dans l'aîne gauche. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

La malade est soumise au traitement par le novarsénobenzol

Elle reçoit :

le 13 novembre 1930, 0 g. 15;

le 17 novembre 1930, 0 g. 30;

le 20 novembre 1930, 0 g. 45.

Le 20 novembre 1930, le chancre suinte toujours abondamment et ne présente pas de tendance marquée à la cicatrisation.

27 novembre 1930 : la précédente injection n'a amené aucune transformation et l'on commence le traitement bismuthique :

27 novembre 1930, Muthanol, 1/2 ampoule;

1^{er} décembre 1930, Muthanol, 1 ampoule.

Le 4 décembre 1930, après ces deux injections, le chancre est complètement cicatrisé et l'on poursuit le traitement. La cure de quinze injections se termine le 1^{er} février 1931.

La malade n'a pas été revue depuis.

Nous venons de voir que le novarsénobenzol employé aux doses habituelles n'a pas eu dans ce cas le pouvoir de cicatrisation que l'on était en droit d'attendre sur un chancre datant de trois jours. En effet, trois jours après l'injection de 0 g. 30, il suinte toujours aussi abondamment et six jours après l'injection de 0 g. 45 il ne présente pas de tendance marquée à la cicatrisation. Par contre, deux injections de bismuth (Muthanol), 3 cc. au total, ont suffi pour le faire disparaître.

Il est possible que si la cure de novarsénobenzol avait été prolongée l'accident aurait disparu. Mais sans prouver que

cette syphilis ne se soit pas laissé par la suite influencer favorablement par la médication arsenicale, cette lenteur d'action montre tout au moins une diminution d'efficacité dont il faut tenir compte pour ne pas faire perdre un temps précieux aux malades.

C'est pourquoi il faut surveiller attentivement l'action de l'arsenic sur les lésions et en présence de cas semblables on doit soumettre les patients à une médication plus active.

Il est certain que rien ne prouvera par la suite qu'il y avait effectivement arséno-résistance, mais dans le doute il faut en faire bénéficier les patients, que l'on pourra traiter activement avec le mercure et le bismuth.

III. — Arséno-résistance caractérisée.

Ces faits sont assez proches de l'arséno-récidive et comprennent tous les cas où le médicament ne semble avoir aucune action sur les lésions.

Il faut distinguer deux modes d'apparition de cette résistance complète : les arséno-résistances primitives et secondaires.

a) L'arséno-résistance secondaire, acquise, est de beaucoup la plus fréquente des deux.

Elle constitue l'évolution naturelle des arséno-récidives.

Nous pouvons en prendre comme type l'observation suivante :

OBSERVATION X (Inédite).

(Docteur CHABARDÈS.)

*Récidives papuleuses quinze jours après la première série
de novarsénobenzol, résistant à une deuxième série.*

C... (Cyrille), 21 ans, entre le 11 septembre 1930 à l'hôpital militaire de Talence pour un vaste chancre du sillon balano-préputial, légèrement induré et suintant abondamment. De nombreux

tréponèmes se trouvent dans la sérosité. Une volumineuse adénopathie inguinale droite accompagne ce chancre.

La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Du 11 septembre au 25 octobre 1930, le malade reçoit une série de 5 g. 55 de novarsénobenzol intraveineux, dont deux injections à 0 g. 90.

Le 10 novembre 1930, apparaît à proximité du méat une érosion lenticulaire jambonnée.

Le traitement par le novarsénobenzol est repris et le malade reçoit :

le 18 novembre 1930, NAB, 0 g. 30;

le 22 novembre 1930, NAB, 0 g. 45;

le 26 novembre 1930, NAB, 0 g. 60.

On note ce jour l'apparition d'une douzaine de syphilides papuleuses sur le gland et la muqueuse préputiale.

1^{er} décembre 1930, NAB, 0 g. 60;

6 décembre 1930, NAB, 0 g. 75.

La réaction de Wassermann est fortement positive.

Les lésions ne sont pas influencées par les deux injections précédentes et le malade est mis en traitement par le Muthanol.

Le 20 décembre 1930, après cinq injections de bismuth, les lésions ont disparu.

Depuis, le malade a rejoint son régiment et a été complètement perdu de vue.

En résumé, il s'agit d'un malade qui, après une première cure, en apparence efficace, de novarsénobenzol, a vu, au bout de quinze jours, survenir des récidives, sous forme de syphilides papuleuses du gland. Ces dernières, suivant la règle, se sont montrées réfractaires au traitement intensif institué de manière précoce.

C'est bien là l'évolution naturelle des arséno-récidives que vient compliquer une arséno-résistance complète.

Si ce fait n'est pas observé plus souvent, c'est qu'averti de cette arséno-résistance on passe immédiatement au traite-

ment par le bismuth ou le mercure, car il faut reconnaître que ces médicaments donnent alors d'excellents résultats et guérissent les lésions très rapidement.

OBSERVATION XI (Inédite).

(Due à l'obligeance du Docteur DAVID-CHAUSSÉ.)

Récidives secondaires au cours d'une deuxième série de sulfarsénol.

S... (Pierre), plombier, âgé de 23 ans, se présente le 18 décembre 1930 porteur d'un chancre induré typique du fourreau. La sérosité de l'érosion contient de nombreux tréponèmes visibles à l'ultra-microscope. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Le traitement est immédiatement commencé avec du sulfarsénol en injections sous-cutanées, dont le malade reçoit une série complète comprenant les doses croissantes normales et terminée par quatre injections de 0 g. 60.

Le 14 mars 1931, la réaction de Wassermann pratiquée à nouveau est négative, et le malade ne présente aucune lésion tant cutanée que muqueuse.

Dès le début du mois d'avril 1931, on entreprend une nouvelle série de sulfarsénol, et il reçoit successivement : 0 g. 06, 0 g. 12, 0 g. 18; 0 g. 24, 0 g. 30, 0 g. 36, 0 g. 42, 0 g. 48, du médicament.

Le 28 avril 1931, *c'est-à-dire au cours de la deuxième série*, le malade présente des accidents secondaires du bord libre du prépuce et du scrotum. En outre, il est porteur de syphilides papulo-hypertrophiques de la marge de l'anus. La réaction de Wassermann est alors fortement positive.

Devant cette arséno-résistance manifeste, on entreprend une cure de Bivitol, et dès la cinquième injection les lésions ont complètement disparu.

Le 1^{er} septembre 1931, le malade avait reçu deux cures de vingt injections de Bivitol sans aucun incident.

Le 26 septembre 1931, la réaction de Wassermann est négative. Cet homme, traité par le médecin de la localité où il habite, doit

recevoir, dans le courant des mois d'octobre et de novembre 1931, une série d'injections d'huile grise.

Ultérieurement, le traitement bismuthique sera repris.

OBSERVATION XII (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne :

M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Accidents chancriformes au cours de la deuxième série du traitement résistant aux dernières injections de sulfarsénol.

B... (Roger), âgé de 25 ans, ajusteur, a eu un chancre induré en novembre 1928 qui a été traité par cinq injections de novarsénobenzol.

Le 15 février 1929, il vient au Dispensaire. On constate la cicatrice indurée du chancre siégeant sur le frein et une volumineuse adénopathie inguinale, dure, indolente, dans l'aîne gauche.

La réaction de Wassermann est négative, et une cure par le novarsénobenzol est commencée.

Jusqu'au 19 avril 1929, le malade reçoit 5 g. 55 du médicament en dix injections intraveineuses, dont les cinq dernières sont de 0 g. 75.

Le 10 mai, la séro-réaction est négative.

Du 21 mai au 26 juin 1929, six injections croissantes de 0,12 à 0,42 de sulfarsénol sont pratiquées à ce malade par la voie sous-cutanée. A ce moment on note l'apparition de syphilides circinées du fourreau; la réaction de Wassermann est négative.

La cure de sulfarsénol est poursuivie jusqu'au 9 août 1929, et le malade reçoit sept injections supplémentaires, dont les deux dernières de 0 g. 66.

Le 10 septembre 1929, le malade présente depuis un peu avant la fin de la série des accidents chancriformes typiques, mais d'aspect un peu circiné, rouges chair musculaire, indolents, multiples, faisant une couronne autour du limbe préputial et suintant abondamment.

La réaction de Wassermann est négative.

Le 8 octobre 1929, après quatre injections de solmuth, les lésions sont cicatrisées, et jusqu'au 24 décembre 1929 le malade reçoit quinze injections intramusculaires de Quinby.

Le 17 janvier 1930, la séro-réaction est négative.

Du 18 février 1930 au 24 juin 1930, une cure de quinze injections de Quinby est pratiquée.

Le 5 août 1930, la réaction de Wassermann est négative, et des pilules de Ricord sont ordonnées au malade.

Le 17 octobre 1930, la réaction de Wassermann est négative.

Du 28 novembre 1930 au 10 mars 1931, il reçoit quinze injections de Bidatol.

Le 10 avril 1931, la réaction de Wassermann est négative. Actuellement, le malade suit un traitement par des injections sous-cutanées de sulfarsénol.

OBSERVATION XIII (Inédite).

(Clinique dermatologique, consultation du Dispensaire
de prophylaxie antivénérienne :

M. le Professeur PETGES et M. le Docteur LECOULANT.)

*Récidives chancrifformes et papuleuses en cours de traitement
par le sulfarsénol.*

D... (Marcel), garçon de restaurant, 20 ans, vient le 4 mars 1929 à la consultation pour des chancres indurés multiples, siégeant sur le fourreau et le reflet préputial. De ces lésions suinte une sérosité abondante contenant de nombreux tréponèmes à l'ultra-microscope. Dans l'aîne droite seule se manifeste une volumineuse adénopathie. Les ganglions épitrochléens sont également augmentés de volume.

La réaction de Hecht est négative, et les injections suivantes de novarsénobenzol sont pratiquées :

le 4 mars 1929, NAB	0 g. 15
le 19 mars 1929, NAB	0 g. 30
le 29 mars 1929, NAB	0 g. 30

le 5 avril 1930, NAB	0 g. 45
le 3 mai 1930, NAB	0 g. 15
le 7 mai 1930, NAB	0 g. 30
le 10 mai 1930, NAB	0 g. 45
le 17 mai 1930, NAB	0 g. 60
le 24 mai 1930, NAB	0 g. 60

Ces injections sont assez mal tolérées du reste, ce qui explique leur irrégularité.

Les accidents avaient disparu dans les délais normaux, lorsque, le 11 juin 1929, ils réapparaissent exactement aux mêmes places.

Six injections de un centigramme de cyanure de mercure sont alors pratiquées, et une nouvelle série arsenicale est commencée.

Du 19 juin au 8 octobre 1929, il est fait dix-sept injections sous-cutanées de sulfarsénol, dont les quatre dernières de 0 g. 60.

Le 8 octobre 1929, le malade présente depuis un mois environ des syphilides papuleuses qui couvrent le gland et le reflet préputial. Au niveau de la région inguinale droite, il présente en outre des syphilides circinées apparues au même moment.

Onze injections de cyanure de mercure de un centigramme ont suffi pour faire disparaître toutes les lésions.

Depuis, le malade a quitté Bordeaux et a été perdu de vue.

En résumé, ce malade avait présenté des récidives secondaires une quinzaine de jours après un traitement par des injections de novarsénobenzol assez espacées et de faible dose.

Les récidives se sont montrées très sensibles au traitement mercuriel, puis au cours de la série de sulfarsénol instituée alors, sont apparus de nouveaux accidents. Ces derniers se sont montrés résistants aux quatre dernières injections de 0 g. 60 pratiquées. Il semble bien que, dans ce cas, le trépomène soit le facteur principal de l'arséno-résistance. En effet, la première cure, intermittente, a pu l'accoutumer à l'arsenic, et, secondairement, les récidives se sont montrées réfractaires au traitement régulier suivi.

OBSERVATION XIV.

(Due à l'obligeance du Docteur DAVID-CHAUSSÉ.)

Récidives revêtant l'aspect de plaques muqueuses six jours après la fin de la première série de novarsénobenzol et résistant à une deuxième série.

B... (Alphonse), garçon de café, âgé de 33 ans, vient consulter le 28 mai 1926 pour un chancre induré typique du gland datant d'une quinzaine de jours. Une polyadénopathie inguinale caractéristique accompagne ce chancre dans la sérosité duquel se trouvent de nombreux tréponèmes. Par ailleurs, il ne présente aucun accident cutané ou muqueux, et la réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Du 28 mai 1926 au 13 juillet 1926, il reçoit une série complète d'injections intraveineuses de novarsénobenzol : 0 g. 15, 0 g. 30, 0 g. 45, 0 g. 60, 0 g. 60, 0 g. 75, 0 g. 90 et 0 g. 90.

Le 19 juillet 1926, c'est-à-dire six jours après la fin de la série, le malade revient avec des plaques muqueuses du gland et de la gorge, des syphilides érosives du scrotum. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive, et une injection de 0 g. 15 de novar est faite.

Par la suite, il reçoit au service de Clinique dermatologique de l'hôpital . 0 g. 30, 0 g. 45, 0 g. 75, 0 g. 75, et 0 g. 75 de novar.

Durant une quinzaine de jours, il prend ensuite un dépuratif qui provoqua, paraît-il, l'apparition de plaques saillantes sur le visage.

A l'hôpital on pense alors qu'il peut s'agir d'iodurides, mais, le 20 septembre 1926, d'autres lésions sont apparues, et le malade présente des syphilides circinées typiques du pourtour des lèvres, de la tête du sourcil droit et du front. Des syphilides palmaires complètent ces manifestations.

Le 20 septembre 1926, NAB 0 g. 30;

Le 24 septembre 1926, NAB 0 g. 45;

Le 5 octobre 1926, NAB 0 g. 60;

Le 9 octobre 1926, NAB 0 g. 75.

Les injections n'ont produit aucun effet sur les lésions cutanées; on pense alors à un cas d'arséno-résistance et on met le malade en traitement par des injections intramusculaires de bismuth.

17 octobre 1926, Quinby 1 cc.;

19 octobre 1926, Quinby 3 cc.;

23 octobre 1926, Quinby 3 cc.;

27 octobre 1926, Quinby 3 cc.

Les lésions ont complètement disparu le 27 octobre 1926, et le malade ne revient que le 23 novembre 1926, où on recommence une série de quinze injections de Quinby. Cette cure se termine le 22 janvier 1927, et par la suite le malade a été perdu de vue.

OBSERVATION XV (Inédite).

(Due à l'obligeance du Docteur LECOULANT.)

Syphilides palmaires survenues au cours d'une deuxième série de novarsénobenzol.

S... (Jean), âgé de 21 ans, s'est présenté le 30 avril 1930 porteur d'un chancre du fourreau, dans la sérosité duquel se trouvaient de nombreux tréponèmes à l'ultra-microscope. La réaction de Hecht était fortement positive.

Du 30 avril 1930 au 20 juin 1930, une cure de novarsénobenzol intraveineux fut pratiquée à ce malade. Il reçut 6 g. 80 du médicament à doses progressivement croissantes, la dose maximum étant de 0 g. 90.

Le 11 juillet 1930, la réaction de Hecht est négative et on institue un traitement par des injections de bismuth oléosoluble. Du 11 juillet 1930 au 11 septembre 1930, il en reçoit dix injections à raison de deux par semaine.

Le 13 novembre 1930, la réaction de Hecht est négative, et une deuxième série de novar est commencée.

18 novembre 1930, NAB 0 g. 15;

19 novembre 1930, NAB 0 g. 30;

22 novembre 1930, NAB 0 g. 45;

2 décembre 1930, NAB 0 g. 60;

8 décembre 1930, NAB 0 g. 75;
13 décembre 1930, NAB 0 g. 90;
22 décembre 1930, NAB 0 g. 90;
27 décembre 1930, NAB 0 g. 90.

Le malade, revu le 9 janvier 1931, présente une floraison de syphilides palmaires apparues depuis le 22 décembre 1930, date à laquelle il a reçu une deuxième injection à 0 g. 90. La réaction de Wassermann est positive, ainsi que la réaction de Meinicke.

Du 9 janvier au 15 février, une cure de douze injections de Bivaltol est pratiquée.

Puis du 10 mars au 8 mai 1931, une deuxième cure de quinze injections du même médicament est encore effectuée, et le 3 juin 1931 la réaction de Hecht est négative.

Le malade est alors mis en traitement par le sulfarsénol, dont il reçoit 0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 24, et depuis il n'a pas été revu.

b) L'arséno-résistance primitive est bien plus rare.

Il est exceptionnel, en effet, que l'arsenic n'ait aucune action sur les accidents pour lesquels vient consulter le malade. Souvent, ces lésions sont améliorées ou guéries par les premières injections, puis l'efficacité se perd et la résistance s'installe.

Tous ces faits de résistance secondaire ou primitive ne sont pas du reste à la charge des arsénobenzènes, puisque le malade dont l'observation suit était en traitement par un composé arsenical pentavalent.

OBSERVATION XVI (Thèse de VRIGNAUD, Bordeaux, 1930).

(Dispensaire de prophylaxie antisyphilitique : M. JOULIA.)

*Erythème circiné secundo-tertiaire diffus
apparu au cours de la première série d'injections d'Arsaminol.*

B... (Octave), charpentier, 24 ans, vient à la consultation le 8 avril 1930 pour deux accidents primitifs de petite dimension,

arrondis, érosifs, siégeant l'un sur le reflet préputial, l'autre dans la région du frein. Les lésions datent de cinq jours environ et s'accompagnent d'une polyadénopathie inguinale dure, indolente, caractéristique.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative, et le malade est soumis au traitement par l'arsaminol.

8 avril 1930, 3 cc.;

15 avril 1930, 3 cc.;

22 avril 1930, 3 cc.;

29 avril 1930, 5 cc.

Après ces cinq injections, les chancres sont complètement cicatrisés, et la réaction de Wassermann demeure négative.

Le malade reçoit au total vingt injections d'arsaminol, les quinze dernières de 5 cc., à raison de deux par semaine jusqu'au 20 juin 1930.

Le 8 juillet 1930, bien que la réaction de Wassermann soit négative, le malade revient porteur d'un érythème circiné secondotertiaire diffus, disséminé sur le tronc, les membres, la face. En outre, sur les épaules et les membres inférieurs, on note l'existence d'éléments papulo-érosifs et d'éléments croûteux. Un accident chancreiforme est apparu dans la région du frein.

Ces accidents ont débuté depuis une quinzaine de jours, c'est-à-dire *vers la fin de la première série*.

Le malade est mis en traitement par le cyanure de mercure intraveineux, et le 15 juillet 1930, après quatre injections de un centigramme, les lésions sont déjà en voie de régression. La réaction de Bordet-Wassermann est devenue fortement positive. Une cure par des injections intramusculaires de bismuth est alors instituée.

Le 31 octobre 1930, après quinze injections de Quinby, les réactions de Wassermann et de Vernes sont redevenues négatives.

Du 9 décembre 1930 au 20 février 1931, une nouvelle série de quinze injections de Quinby est pratiquée.

Le 27 février 1931, la réaction de Wassermann est négative, et une série de quinze injections de Bivatol est faite jusqu'au 26 juin 1931.

Depuis le malade n'a pas été revu.

IV. — Arséno-activation.

Nous venons de voir les différentes graduations de l'inefficacité de l'arsenic sur les manifestations syphilitiques depuis les cas où elle est à peine marquée jusqu'à la résistance complète. Il est enfin une dernière éventualité que l'on peut rencontrer : l'arsenic provoque une aggravation des lésions.

Chaque injection nouvelle semble alors donner un coup de fouet à la maladie.

Au début du traitement de toute manifestation spécifique par les arsénobenzènes, on peut observer le phénomène connu sous le nom de réaction d'Herxheimer. Mais, habituellement, cette réaction est passagère.

Dans les cas de syphilis activée, il n'en est pas de même, et bien au contraire cette influence heureuse, secondaire, ne se produit pas.

C'est ainsi que, dans l'observation suivante, le malade a vu des syphilides du gland devenir hypertrophiques et augmenter de dimensions sous l'influence du traitement novarsénobenzolé.

OBSERVATION XVII (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne :

M. le Professeur agrégé JOULIA.)

*Récidives érosives survenues au cours de la première série
de novarsénobenzol activées par les injections suivantes.*

C... (Roger), garçon de café, âgé de 21 ans, vient à la consultation le 2 juin 1931.

Depuis deux mois, le malade a été traité à Saintes pour un accident primitif par cinq injections intraveineuses de novarsénobenzol. Actuellement, il présente des syphilides érosives du gland et

de la gencive supérieure. La réaction de Bordet-Wassermann est franchement positive.

Le 2 juin 1931, NAB 0 g. 15;

Le 5 juin 1931, NAB 0 g. 30;

Le 9 juin 1931, NAB 0 g. 45;

Le 16 juin 1931, NAB 0 g. 60.

Le 23 juin 1931, les syphilides du gland sont devenues plus vastes et nettement hypertrophiques.

Le malade est mis en traitement par le Bivitol, dont il reçoit quinze injections intramusculaires jusqu'au 9 septembre 1931.

OBSERVATION XVIII (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie antivenérienne :

M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Récidives psoriasiformes apparues au cours de la première série de novarsénobenzol résistant aux dernières injections. — Nouvelles récidives quatre mois plus tard au début d'un traitement par le sulfarsénol.

L... (Maurice), marin, âgé de 26 ans, vient le 26 décembre 1928 adressé par le médecin du bord, qui le traite depuis le 6 décembre 1928 pour accidents primaires et secondaires.

Ce malade a déjà reçu à bord cinq injections intraveineuses de novarsénobenzol, respectivement de 0 g. 15, 0 g. 30, 0 g. 45, 0 g. 60 et 0 g. 60. Le 26 décembre, la réaction de Bordet-Wassermann est positive. La cure est poursuivie par cinq nouvelles injections à 0 g. 75, 0 g. 60, 0 g. 60, 0 g. 60 et 0 g. 90.

Le 19 février 1929, il revient avec des syphilides psoriasiformes du scrotum et quelques éléments également psoriasiformes sur les avant-bras; les lésions ont apparu depuis deux mois, *donc en plein traitement*, et elles ne semblent pas avoir été modifiées par les injections reçues depuis. La réaction de Wassermann est positive.

Injectons de cyanure de Hg:

19 février 1929, 0 g. 01;
20 février 1929, 0 g. 01;
22 février 1929, 0 g. 01;
23 février 1929, 0 g. 01;
25 février 1929, 0 g. 01.

Les éléments commencent à s'affaïsser après ces cinq injections.

Injectons de cyanure de Hg :

26 février 1929, 0 g. 01;
27 février 1929, 0 g. 01;
28 février 1929, 0 g. 01.

Les syphilides sont alors guéries, et trois nouvelles injections de cyanure sont faites.

Du 5 mars 1929 au 10 avril 1929, une cure de dix injections de Muthanol est effectuée.

Fin avril, le malade prend des pilules de Ricord et revient le 21 mai 1929 : la séro-réaction est négative.

Une série de sulfarsénol est alors commencée et se poursuit à bord de façon croissante de 0,12 à 0 g. 60, injection faite le 10 juillet 1929.

Le 15 juillet 1929, le malade dit qu'après l'injection de 0,12 de sulfarsénol sont apparues de nouvelles lésions : ce sont des syphilides circonscrites du scrotum.

Une série d'injections intramusculaires de Quinby est commencée, et le 30 juillet 1929, après cinq piqûres, les lésions ont disparu. La série de vingt injections se poursuit sans incidents jusqu'au 12 novembre 1929. En décembre 1929, la réaction de Wassermann est négative. Depuis, le traitement s'est ainsi poursuivi sans incidents :

Du 10 décembre 1929 au 14 janvier 1930 : quinze injections de Quinby.

Le 24 mars 1930, la réaction de Wassermann est négative.

Du 23 avril 1930 au 24 juin 1931 : quinze injections de Bivotol.

Le 29 juillet 1930, la séro-réaction est négative, ainsi que le 16 septembre 1930, où l'on commence une série de douze injections d'huile grise à 0, 08.

Le 23 février 1931, la réaction de Wassermann est négative, et jusqu'au 26 mai 1931 le malade reçoit quinze injections de Bivatol.

Le 16 juin 1931, la séro-réaction est négative.

Actuellement, le malade est en cours de traitement par le Bivatol.

En résumé, ce malade a présenté des syphilides psoriasiformes au cours de la première série d'injections de novarsénobenzol; ces lésions ont disparu très rapidement après huit injections de cyanure de mercure, et le résultat a été consolidé par une série d'injections de bismuth.

Il est intéressant de remarquer qu'une cure de sulfarsénol instituée peu après a provoqué l'apparition d'accidents identiques, également réfractaires à l'action des injections d'arsenic suivantes.

Par suite, si l'on a espéré quelquefois pouvoir faire cesser l'arséno-résistance en variant les médicaments, nous voyons qu'il n'en est pas toujours ainsi, et dans le cas particulier, ni le mercure ni le bismuth n'ont rendu le tréponème plus sensible à l'action arsenicale.

OBSERVATION XIX (Inédite).

(Clinique dermatologique; consultation du Dispensaire de prophylaxie antivénérienne : M. le Professeur PETGES et M. le Docteur LECOULANT.)

Récidives secondaires quarante-sept jours après la fin d'une cinquième série arsenicale. — Séries alternées avec l'absorption de pilules de Ricord.

B... André), navigateur, âgé de 28 ans, présente, le 24 mars 1927, deux chancres indurés du sillon balano-préputial et de volumineux ganglions inguinaux satellites. Il n'y a pas de ganglions épi-

trochléens perceptibles, la gorge est rouge, mais il n'y a pas de plaques muqueuses.

La réaction de Bordet-Wassermann est franchement positive :

24 mars 1927, NAB 0 g. 15;

28 mars 1927, NAB 0 g. 30,

puis du 30 mars au 6 mai 1927, douze injections de sulfarsénol sont faites à ce malade. Le novarsénobenzol a été abandonné parce que les injections gênaient le malade dans son service à bord.

Le 6 mai 1927, la réaction de Wassermann est encore positive, et, le 11 mai, on prescrit 60 pilules de Ricord au malade.

Du 20 juin au 2 septembre 1927, il reçoit seize injections de 3 cc. d'acétylarsan.

Le 6 septembre 1927, la séro-réaction est négative et on prescrit au malade 60 pilules de Ricord.

Le 9 novembre 1927, il revient, et pouvant suivre un traitement régulier, on entreprend une cure de novarsénobenzol. La réaction de Wassermann est positive.

Jusqu'au 4 janvier 1928, il reçoit neuf injections intraveineuses de novar, dont les quatre dernières à 0,90 et faisant une dose totale de 5 g. 85.

Le 18 janvier 1928, la réaction de Wassermann est négative.

Du 29 février au 8 juin 1928, vingt injections de 3 cc. d'acétylarsan sont pratiquées, puis le malade prend 60 pilules de Ricord.

Le 18 juillet 1928, la réaction de Wassermann est négative.

Le 25 juillet 1928, il lui est prescrit à nouveau 60 pilules de Ricord, et à son retour, le 28 septembre 1928, la séro-réaction est négative.

Du 5 octobre 1928 au 5 janvier 1929, une cure de quinze injections de 5 cc. d'acétylarsan est faite à ce malade.

Le 25 janvier 1929, la séro-réaction est négative, et du 1^{er} au 15 février 1929, il prend encore 30 pilules de Ricord.

Le 22 février 1929, il revient à la consultation avec des lésions papuleuses de la racine du pouce gauche disposées en cercles. Ces syphilides secundo-tertiaires ont apparu depuis une dizaine de jours, et la réaction de Wassermann est négative.

Une cure de Muthanol est alors commencée, et le 9 avril, après douze injections, les lésions sont guéries.

Le 26 juin 1929, la réaction de Wassermann est négative, et le malade reçoit 60 pilules de Ricord à prendre dans le mois de juillet. Le 25 septembre, la séro-réaction est négative.

Le 3 janvier 1930, la séro-réaction est encore négative, et une série de quinze injections de Muthanol s'effectue sans incidents jusqu'au 2 mai 1930.

Depuis, une cure de quinze injections d'arsaminol a été pratiquée en octobre et novembre 1930, puis une cure de Muthanol en février, mars et avril 1931.

Le 1^{er} septembre 1931, la réaction de Wassermann est négative, et le malade prend actuellement des pilules de Ricord.

Commentaires.

Des dix-neuf malades présentés, nous écarterons la malade faisant l'objet de l'observation IX, qui est un cas d'arséno-résistance larvée et pour laquelle nous n'avons eu à envisager aucune récurrence.

TEMPS D'APPARITION DES RÉCIDIVES.

Ces dernières peuvent s'observer soit après la fin de la première série d'injections arsenicales, soit au cours du traitement.

Après la fin de la première cure, nous avons observé de nouvelles manifestations syphilitiques chez neuf malades (obs. I, II, III, IV, V, VIII, X, XIII et XIV).

Les temps d'apparition extrêmes ont été de six jours pour le malade de l'observation XIV et de deux mois pour le malade de l'observation VIII.

Après la fin d'une deuxième série, nous n'avons observé qu'un cas de récurrence (obs. n° VII).

En cours de traitement, nous avons également constaté des récurrences chez huit malades. Ce sont les sujets des observations VI, XI, XII, XV, XVI, XVII, XVIII et XIX.

TYPE DE CES RÉCIDIVES.

Les récidives d'aspect assez divers se sont ainsi réparties .

1° Plaques muqueuses chez trois malades . Observations III, XI et XIV;

2° Syphilides papuleuses. C'est l'aspect que nous avons observé avec le plus de fréquence, puisque les récidives ont affecté cette forme chez les six malades suivants : observations IV, VII, X, XIII, XVI, XIX;

3° Les syphilides palmaires ont été constatées au cours de l'examen de trois malades porteurs d'arséno-récidives (obs. III, VI, XV);

4° Des syphilides psoriasiformes, bien que constituant pour M. Gougerot l'aspect le plus fréquent de la syphilis arséno-résistante, n'ont été rencontrées que chez trois malades (ob. I, V, XVIII);

5° Les accidents chancreiformes ont fait l'objet de trois observations (obs. II, XII, XVI);

6° Des syphilides érosives, enfin, n'ont été observées que dans deux cas (obs. VIII et XVII).

ETAT DE LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN.

Nous avons pu avoir le résultat de la réaction de Bordet-Wassermann, au moment où se produisirent les récidives, pour quatorze malades

Elle s'est montrée positive dans huit cas : Observations V, VI, VIII, X, XI, XIV, XV, XVIII.

Mais, et c'est le plus intéressant, car il est anormal que la réaction de Bordet-Wassermann soit négative lorsque la syphilis se manifeste par des accidents cutanés contagieux récents, nous avons observé qu'elle était négative dans six cas : ce sont les malades dont l'histoire clinique est rapportée dans les observations I, IV, VII, XII, XVI, XIX.

GUÉRISON DES RÉCIDIVES.

Le délai de guérison de ces nouvelles manifestations après le changement de thérapeutique s'est effectué dans des temps variant entre neuf jours (obs. XVIII) et deux mois (obs. XIX).

La moyenne du délai de cicatrisation a été de quinze jours pour les sept malades (obs. I, X, XI, XII, XIII, XIV, XVI).

TRAITEMENTS.

La médication arsenicale ayant échoué, les malades ont été soumis au traitement par le bismuth ou le mercure.

Le bismuth, sous forme de sels insolubles ou oléosolubles, a été utilisé pour traiter neuf malades (ob. I, II, V, X, XI, XII, XV, XVII, XIX).

Il est à noter que le bismuth a été également employé pour la malade de l'observation IX, chez laquelle il a fait disparaître le chancre en six jours.

Le mercure a été utilisé sous deux formes : l'une en injections quotidiennes de 1 centigramme de cyanure pour sept malades (obs. IV, VI, VII, XIII, XIV, XVI et XVIII); l'autre sous forme de biiodure associé à l'iodure de potassium et composant un sirop du type du sirop de Gibert. Deux malades ont été ainsi traités : Observations III et VIII.

INFLUENCE DU TRAITEMENT D'ATTAQUE.

1° *Variété des produits arsenicaux*. — Les composés arsenicaux organiques trivalents étant plus fréquemment employés, nous n'avons observé que deux cas de récidives après un traitement par les composés pentavalents (ob. XVI et VII).

2° *Régularité du traitement d'attaque*. — Les récidives se sont manifestées dans deux conditions différentes suivant que l'on envisage la régularité du traitement antérieur à leur apparition.

Le plus fréquemment, pour douze malades (obs. I, II, V, VI, X, XI, XII, XIV, XV, XVI, XVIII, XIX), ces injections avaient été de doses normales et régulièrement espacées. Le traitement avait été manifestement insuffisant soit comme dose totale, soit parce que les injections avaient été trop espacées pour les malades (obs. III, IV, VIII, XIII).

3° *Précocité du traitement*. — Neuf malades ont été traités dans les premiers jours de la syphilis, alors que la réaction de Bordet-

Wassermann était encore négative (obs. I, II, IV, V, XI, XII, XIII, XIV, XVI).

Huit malades n'ont commencé leur traitement qu'assez tardivement après l'apparition du chancre, alors que la réaction de Wassermann était déjà devenue positive (obs. III, VI, VII, VIII, XV, XVII XVIII, XIX).

DIAGNOSTIC

Nous venons de voir que les récidives peuvent survenir après ou au cours de traitements parfaitement conduits et faits de manière précoce. Le médecin ne saurait encourir aucun reproche.

Quel n'est donc pas l'étonnement du praticien de voir survenir des accidents alors qu'il croyait son malade blanchi et en bonne voie de guérison !

Ceci pose le problème du diagnostic de l'arséno-résistance. En présence de manifestations rappelant par leur aspect des lésions syphilitiques, il ne faut pas, convaincu de l'excellence du traitement que l'on vient d'administrer, écarter le diagnostic de syphilis. Il faut, au contraire, se rappeler que l'arséno-résistance est toujours possible.

La constatation d'éléments papulo-squameux, particulièrement fréquents au cours des arséno-récidives, pourra mettre sur la voie. On devra rechercher les tréponèmes dans les lésions suintantes ou par scarification dans les syphilides papuleuses ou squameuses.

La réaction de Bordet-Wassermann ne sera pas d'un grand secours pour établir le diagnostic, car nous avons vu, en effet, qu'elle était souvent négative; ce résultat est du reste susceptible de faire errer le diagnostic si l'on n'est pas prévenu.

Il reste enfin l'épreuve du traitement qui a une très grosse valeur. Les récidives guérissent en effet très rapidement en changeant la médication.

Il est du reste essentiel de soumettre le plus tôt possible ces

malades à un traitement actif, car leur syphilis est dangereuse à un double point de vue.

Du point de vue social, prophylactique, ces malades porteurs d'accidents contagieux sont un important facteur de dissémination de la syphilis, aussi importe-t-il de les blanchir rapidement.

Du point de vue personnel, nous avons vu que la syphilis arséno-résistante se comportait comme une syphilis activée, vieillie. Par suite, il faut mettre ces malades à l'abri d'une maladie à marche rapide, qui pourrait provoquer chez eux des accidents viscéraux graves.

Il convient de ne pas confondre l'arséno-résistance et la réinfection.

La réinfection est une nouvelle syphilis qui débute par un chancre légitime lorsque l'organisme a perdu son immunité. Elle nécessiterait six conditions essentielles pour être reconnue authentique.

Dans les cas de réinfection au cours d'un traitement intensif par l'arsenic, l'explication du phénomène est plus délicate. Il devient alors bien difficile de séparer la réinfection de l'arséno-résistance puisque le traitement arsenical pratiqué n'a pas empêché l'éclosion du chancre. Il semble logique de penser que les tréponèmes de la deuxième syphilis étaient arséno-résistants. On peut se demander, d'ailleurs, si un certain nombre de cas de réinfection ou de superinfection publiés ne sont pas des phénomènes d'arséno-résistance.

Dans l'observation suivante, nous trouvons un exemple typique de réinfection survenue en cours de traitement intensif par le novarsénobenzol.

OBSERVATION (Thèse de PAN, Bordeaux, 1930).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

M... (X.), 25 ans, officier de marine.

Se présente à mon cabinet, le 12 janvier 1929, porteur d'un

chancre induré du méat urinaire, en plateau, suintant, une sérosité claire et transparente recouverte d'une couenne pseudo-membraneuse. Présence de tréponèmes. Polyadénopathie inguinale caractéristique.

En outre, il existe sur le bord droit et sur la partie droite du dos de la langue, à quelques centimètres de la pointe, deux ulcérations ovalaires de $1/2$ à $3/4$ de centimètre de grand axe, en plateau, rouges, érodées, suintantes et indurées, ayant tous les caractères de deux chancres syphilitiques avec polyadénopathie volumineuse sous-maxillaire. La présence de tréponèmes n'a pas été recherchée tant les lésions ont paru évidentes. Il n'existe pas de ganglions épitrochléens. Le sang prélevé immédiatement a donné une réaction de Hecht fortement positive (+ + + +) (Docteur Mougneau). Le malade, très surpris de ce diagnostic, me raconte l'histoire suivante : le chancre est survenu au cours d'un deuxième traitement intensif antisiphilitique composé de novarsénobenzol appliqué pour les motifs suivants :

Il a contracté, dans la deuxième quinzaine de juin 1928, un chancre induré de la partie dorsale du sillon balano-préputial, diagnostiqué à l'Hôpital maritime de Rochefort le 23 juillet 1928, avec présence de tréponèmes constatée à l'ultra-microscope au laboratoire du même hôpital. Le traitement est commencé le 24 juillet, dix jours environ après le début du chancre, alors que la réaction de Hecht était encore négative, et se compose de 20 injections intraveineuses de cyanure de mercure conjuguées avec un série d'injections intraveineuses de novarsénobenzol formant un total de 7 g. 50 entre le 24 juillet et le 9 septembre 1928. Du 8 octobre au 30 novembre 1928, il reçoit dix injections de biiodure de mercure et, en même temps, les doses suivantes de novarsénobenzol. Du 8 octobre au 27 octobre, de 0 g. 30 à 0 g. 75; 0 g. 75 encore le 3 novembre, 0 g. 90 le 10 novembre, 0 g. 90 le 17 novembre, 0 g. 90 le 24 et 0 g. 90 le 30 novembre.

En cours de traitement, le 1^{er} et le 2 novembre, M. X..., qui, depuis le mois de juillet 1928, était resté chaste, de passage à Paris, *a des relations avec une professionnelle inconnue de lui, c'est-à-dire entre les deux injections de 0,75* : l'une le 27 octo-

bre et l'autre le 3 novembre, et le chancre du méat est apparu nettement au malade le 13 décembre, c'est-à-dire quarante jours environ après les relations suspectes, et, chose remarquable, ce chancre est apparu malgré l'administration d'une dose de 0,75 de novarsénobenzol le lendemain et le surlendemain des contacts suspects, et aussi malgré des doses de novarsénobenzol de 0,90 le 10 novembre, de 0,90 le 17 novembre, de 0,90 le 24 novembre et de 0,90 le 30 novembre. Tous renseignements qui m'ont été confirmés par un confrère, médecin de la marine, très compétent en la matière.

A noter que le chancre de la première contamination, de juin 1928 siégeait, comme il est dit plus haut, sur le sillon balano-préputial, face dorsale, alors que celui de la nouvelle contamination de novembre 1928 siège, d'une part, au niveau du méat urinaire, et aussi, non sans raison, sous la langue. La réaction de Hecht (docteur Mougneau) faite avec le sang prélevé le 12 janvier est fortement positive (+ + + +).

Voilà donc un malade qui a eu une première syphilis indéniable ayant débuté par un chancre induré du sillon balano-préputial avec polyadénopathie, qui a suivi un traitement méthodique, intensif et bien conduit, qui, six mois après environ, est atteint de trois chancres syphilitiques indiscutables avec une période d'incubation apparente un peu longue (quarante jours environ), avec apparition d'une polyadénopathie satellite correspondant à la localisation de ces chancres, qui a été infecté en plein traitement par le novarsénobenzol entre deux doses de 0 g. 75, et chez lequel une dose de 0,75 et quatre doses de 0 g. 90 administrées semaine par semaine après la contamination n'ont pas suffi à jouer le rôle de traitement préventif.

Nous nous trouvons donc en présence d'un double phénomène : une réinfection d'abord et une arséno-résistance caractérisée.

PATHOGENIE

L'échec d'une médication dans le traitement d'une maladie est un fait constaté quotidiennement dans la pratique médicale. Il est constaté actuellement d'une façon toute particulière pour les sérums.

En effet, au début de l'emploi du sérum antidiphtérique, une injection de 10 à 20 cc. suffisait amplement pour guérir les cas de diphtérie moyens. Puis progressivement on a été obligé d'augmenter les doses et à l'heure actuelle on est arrivé à injecter des quantités de sérum considérables sans pouvoir obtenir des résultats aussi beaux qu'autrefois.

De même, en ce qui concerne la méningite cérébro-spinale : l'efficacité des sérums spécifiques s'est d'abord émoussée pour le méningocoque A et nous assistons actuellement au même phénomène vis-à-vis du méningocoque B. Peut-être s'agit-il de races de microbes différentes ou d'accoutumance des germes à la sérothérapie.

Des faits analogues se voient actuellement dans le traitement de la syphilis.

La thérapeutique antiparasitaire peut se résumer au conflit qui se produit entre le médicament et le germe au sein d'un organisme qui prend sa part de la lutte. Entre ces trois facteurs il se produit des actions, combinées très probablement, qui aboutissent habituellement à la destruction des parasites. Une modification de l'un de ces éléments est susceptible, par le trouble qu'elle apporte à l'ensemble des réactions, de provoquer la résistance.

Nous allons envisager successivement les trois facteurs aux-

quels on peut rapporter la cause de l'arséno-résistance observée au cours du traitement de la syphilis :

- Le terrain;
- Le tréponème;
- Le médicament.

I. — Le terrain.

L'organisme infecté par le tréponème et traité à l'aide des composés arsenicaux organiques réagit contre ces deux éléments hétérogènes.

A. — ACTION DE L'ORGANISME SUR LE MÉDICAMENT.

Le 606 et le 914 sont des produits toxiques; ils sont très peu stables et se comportent comme des sels. « *Corpora non agunt nisi fixata* », disait Ehrlich. Les travaux de MM. Levaditi et Danysz ont bien montré qu'injectés dans les veines les novarsénobenzènes n'agissent pas directement. Ils sont, en effet, modifiés immédiatement et après une série de transformations ils sont combinés aux albumines de l'organisme sous forme d'un complexe auquel on a donné le nom de toxalbumines arséniées. Cette association est la forme active du médicament : « Ces combinaisons sont beaucoup plus pathogènes pour certains parasites à organisation élevée : spirilles, tréponèmes, trypanosomes, que pour les microbes et les tissus de l'organisme, car les substances neutralisées par le médicament sont plus nécessaires à la vie des parasites qu'à celle des cellules de l'organisme. » (Danysz).

Si, en raison de l'état physico-chimique spécial du sang de l'individu, ou pour toute autre cause, cette toxalbumine ne se forme pas ou est trop stable, elle ne sera pas tréponémicide. C'est à cela que se rapportait Yernaux pour faire découler l'arséno-résistance « d'un état spécial des humeurs de l'organisme ne transformant pas les arsénobenzènes de façon à les rendre spirillicides ».

Rôle du foie. — L'intervention du foie dans l'élaboration de cet « état spécial des humeurs » semble bien démontrée pour les raisons suivantes :

M. Levaditi a procédé à l'expérience qui suit : La motilité des tréponèmes plongés dans une solution arsenicale persiste plus d'une demi-heure, alors que l'adjonction de traces d'extrait hépatique les foudroie instantanément.

En clinique, M. Villaret préconise l'association de l'opothérapie hépatique au traitement arsenical, et il souligne qu'il n'a jamais observé dans ces conditions de phénomène d'arséno-résistance.

Enfin, à la suite des travaux de Panisset, on peut penser que les transformations des arsénobenzènes se produisent au niveau de cellules de Küppfer du foie. Si ces cellules arrêtent l'arsenic ou dévient sa transformation de produit toxique en produit inoffensif, il y aurait arséno-résistance.

B. — ACTION DE L'ORGANISME SUR LE TRÉPONÈME.

Si l'organisme agit en transformant les arsénobenzènes, il a déjà tendance à lutter de lui-même contre le tréponème. Bien que leur existence ne soit pas absolument démontrée, il est vraisemblable que c'est par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques.

Cette hypothèse cadre bien du reste avec ce que l'on sait des fluctuations sérologiques : Réaction de Bordet-Wassermann positive dans les syphilis secondaires banales, négative très souvent au cours des syphilis malignes et des syphilis arséno-résistantes.

C'est ainsi que l'on peut penser avec M. Levaditi que dans l'évolution naturelle de la syphilis certains parasites puissent échapper à la destruction en se vaccinant contre les anticorps. Ceci conduit à une variété d'arséno-résistance en rapport avec une diminution de qualité ou de quantité de ces produits, car, ainsi que le dit Brocq, « il serait extraordinaire que la syphilis soit la seule maladie dans laquelle la réaction

de chaque individualité ne jouerait pas un rôle prépondérant ». Cette variété d'arséno-résistance est d'autant plus vraisemblable que les tréponèmes humains arséno-résistants sont sensibles au salvarsan si on les transporte sur le lapin.

L'interprétation de la réaction de Bordet-Wassermann, au cours de ces phénomènes de résistance, est un appoint aux défenseurs du rôle de l'organisme.

La réaction de Bordet-Wassermann. — Dans notre étude clinique, nous avons écarté du cadre de l'arséno-résistance les réactions de Bordet-Wassermann irréductibles. Les malades présentant une réaction aussi rebelle au traitement ne sont, en effet, porteurs d'aucun accident et de plus, puisque toutes les médications ont été employées, il n'y a pas lieu d'imputer cet échec à l'arsenic seul.

En présence d'une syphilis récente, on est en droit d'attendre un résultat positif après l'examen sérologique du sang; or souvent dans les cas de syphilis arséno-résistante, cette réaction de Wasserman est négative : le résultat semble paradoxal.

Ce phénomène déjà signalé par Zimmern en 1921 a été depuis rapporté maintes fois et notamment par MM. Gougerot, Lacapère et Fernet en 1924, MM. Hudelo et Rabut en 1925, M. Lortat-Jacob en 1928 et M. Watrin en 1929. Bien que fréquente, cette séro-réaction paradoxale n'est pas constante au cours de l'arséno-résistance.

En 1929, Yves Bureau signale qu'une réaction négative au cours des périodes normales de l'infection syphilitique est le fait d'une syphilis irrégulière, soit dans ses modalités cliniques, telle la syphilis maligne précoce, soit dans ses réactions vis-à-vis de la thérapeutique telle la syphilis arséno-résistante. Ces deux formes ont bien comme point commun leur irrégularité envers la séro-réaction, mais il convient d'opposer ces deux types de maladie d'un point de vue thérapeutique, car en général la syphilis maligne se révèle remarquablement sensible au traitement arsenical.

Que penser de ces réactions de Wassermann négatives au

cours de l'arséno-résistance ? Leur signification, encore obscure, est intimement liée à la pathogénie de cette dernière.

Peu de temps après l'infection par le tréponème, l'organisme sensibilisé se trouve en état d'allergie. Les modalités cliniques de la syphilis se trouvent ensuite, d'après les travaux de Dujardin, sous la dépendance de la défense qu'oppose l'organisme au tréponème. Si donc le sujet ne se défend pas ou se défend mal, il reste en état d'anergie et permet aux tréponèmes de pulluler : durant cette période, la réaction de Bordet-Wassermann est négative. Est-ce pour la même raison que souvent la réaction de Wassermann est négative dans les syphilis arséno-résistantes ? Si cette hypothèse est exacte, la réaction paradoxale est un appoint au rôle que le terrain peut jouer dans la pathogénie de l'arséno-résistance.

Il faut insister sur le parallèle que l'on peut établir entre les malades arséno-résistants et ceux qui font une syphilis maligne précoce. Dans les deux cas, les ganglions sont souvent indemnes, non hypertrophiés et la réaction de Wassermann est négative, même lorsque le sujet présente des accidents du type secondaire ou secondotertiaire riches en tréponèmes.

De plus, cet état d'anergie probable indiquant une mauvaise défense de l'organisme serait d'un mauvais pronostic puisque, pour Dujardin, ces malades seraient susceptibles de voir survenir des complications viscérales graves. Pour être vérifiée, cette hypothèse demanderait un recul assez éloigné dans le temps permettant de juger de l'état ultérieur de ces malades.

En suivant l'évolution de la séro-réaction, on constate que souvent après quelques injections d'un autre médicament, soit mercure, soit bismuth, elle devient positive, indiquant, d'après les données précédentes, une reprise de la défense organique. Si le traitement est poursuivi, les lésions se cicatrisent et la réaction de Wassermann redevient négative.

Syphilis pluri-résistante. — On se base en général pour démontrer le rôle du terrain dans l'étiologie de l'arséno-

résistance sur l'existence des syphilis pluri-résistantes. Il arrive parfois que l'on rencontre une syphilis devant laquelle échouent tous les médicaments spécifiques. Dans la plupart de ces cas, une thérapeutique générale, susceptible de modifier le terrain, telle que la protéinothérapie ou le fait seul de varier les médicaments, fait disparaître l'arséno-résistance.

Nous ne pensons pas que cette hypothèse, si elle est exacte pour certains cas, soit suffisante pour expliquer tous les problèmes que pose l'arséno-résistance. Ces échecs augmentent en effet de fréquence depuis quelques années, et nous ne pouvons cependant pas admettre que les organismes des syphilitiques se soient beaucoup modifiés. Nous allons voir si une cause tenant au tréponème est susceptible de l'expliquer.

II. — Le tréponème.

Le tréponème a été le premier en date suspecté d'être le facteur fondamental de l'arséno-résistance.

A. — ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX.

Succédant aux expériences faites sur les trypanosomes, de nouveaux faits ont été constatés en prenant le tréponème comme sujet.

1° Ehrlich et Hata ont soumis *in vitro* une souche de tréponèmes à l'action successive de diverses solutions de 606 de plus en plus concentrées. Ils ont constaté ensuite que cette souche restait indemne si on la plongeait dans une solution suffisamment concentrée pour foudroyer les tréponèmes témoins. De même que Mithridate s'accoutumait au poison, ils venaient d'accoutumer des parasites à l'action des arsénobenzènes : une race de tréponèmes arséno-résistants était née.

2° Klauder, ensuite, arriva au même résultat en expérimentant sur le lapin. Il traita des lapins syphilitisés par de petites doses de salvarsan, puis inocula des lapins neufs avec les tréponèmes ainsi adaptés. Le deuxième lot de lapins présentait des accidents arséno-résistants.

Ces auteurs confirmaient ainsi pour un cas particulier l'existence d'un phénomène général constaté par Danysz en 1900 sur les bactériidies charbonneuses. Ces données expérimentales posaient le problème de l'existence, chez l'homme, d'un virus syphilitique arséno-résistant.

On peut concevoir que chez l'homme une même souche de tréponèmes, soumise un grand nombre de fois, chez des malades successifs, à des doses de novarsénobenzènes insuffisantes pour les détruire, puisse y devenir insensible. Un sujet inoculé avec une de ces souches sera peu sensible au traitement arsenical.

Cette hypothèse d'Ehrlich relative à une accoutumance préalable du spirochète est donc susceptible d'expliquer les cas d'arséno-résistance observés en clinique. Inversement, nous comprenons très bien qu'une syphilis ancienne peu ou pas traitée par les arsénobenzènes, et dont, par suite, l'agent pathogène n'a pu s'accoutumer aux sels arsenicaux, soit très sensible au traitement.

D'autre part, cette mithridatisation du tréponème est également capable d'expliquer, par suite de la généralisation du traitement, l'accroissement progressif du nombre des cas constatés, accroissement qui serait dû à une proportion plus grande de souches arséno-résistantes.

Il faut bien reconnaître néanmoins que, depuis une vingtaine d'années que les arsenicaux organiques sont employés, la proportion des malades résistants est bien faible comparativement au nombre des syphilitiques.

B. — ARGUMENTS CLINIQUES.

Cliniquement, l'existence d'une race particulière semble bien démontrée par les cas de syphilis conjugale arséno-résistante.

Il en existe quelques observations, publiées notamment par MM. les professeurs Gougerot et Nicolas, MM. Geray et Legrain, dans lesquelles, de façon indéniable, un syphilitique

arséno-résistant a transmis une maladie qui d'emblée résiste au traitement arsenical. Il est vrai que le nombre des cas inverses, où le contaminateur et le contaminé ont des syphilis évoluant de façon différente, est infiniment plus grand. Par suite, ces faits rares ne sont pas suffisants pour emporter la conviction.

Cependant, le tréponème paraissant jouer, dans ces cas-là, un rôle prépondérant, il serait intéressant de rechercher systématiquement, en présence d'une syphilis arséno-résistante, comment se comporte la maladie du partenaire. Ce n'est guère que par une multiplication de ces cas de syphilis jumelées que l'on pourra en déduire s'il existe bien des tréponèmes spéciaux, accoutumés à l'arsenic.

La plupart des auteurs admettent du reste cette mithridatisation du tréponème, mais seulement si le traitement arsenical a été insuffisant, soit comme dose totale, soit que les injections aient été trop espacées ou faites à des doses trop faibles. Personnellement, nous admettons également cette hypothèse même pour les syphilis correctement traitées, car depuis l'apparition du 606, si la race humaine n'a pas beaucoup changé, il n'en est pas de même du médicament, dont le rôle sera étudié dans le paragraphe suivant.

Il est enfin un point au sujet duquel nous voudrions dire quelques mots avant d'envisager le rôle du médicament dans la pathogénie de l'arséno-résistance. Jusqu'à ce moment nous n'avons parlé que du tréponème. Mais est-il réellement immuable ? C'est une question d'ordre général, que l'on s'est posée pour tous les germes, et, dans le cas particulier, il n'est pas certain que le tréponème ne subisse pas des métamorphoses dans l'organisme.

La possibilité de leur existence semble pouvoir être admise d'après les faits suivants :

Si l'on transplante des ganglions pris à un lapin syphilité exempt de tout symptôme sur un autre lapin, cet animal neuf présente bientôt une syphilis typique. Cette expérience semble bien prouver qu'il existe dans les ganglions des for-

mes invisibles susceptibles après le passage sur un animal sain de se transformer en forme spirillaire.

D'autre part, Mac Donagh, notamment, a décrit de nombreux aspects anormaux de l'agent pathogène de la syphilis. Ces formes atypiques constitueraient des stades d'enkystement, de résistance du tréponème.

On peut penser que ces formes enkystées dans le tissu lymphoïde sont moins sensibles à l'action des médicaments et par là trouver une explication des syphilis pluri-résistantes. C'est également une hypothèse sur la pathogénie de l'arséno-résistance si l'on admet avec M. Levaditi que « l'arsenic agit plus aisément sur la forme tréponémique que sur la phase latente existant dans le tissu lymphoïde ».

III. — Le médicament.

On a également incriminé les arsénobenzènes d'être la cause de l'arséno-résistance.

Le 606, primitivement employé, présentait des difficultés de préparation assez grandes, aussi a-t-il été rapidement abandonné par la majorité des praticiens, bien que certains lui demeurent encore fidèles. Le 914 eut alors toutes les faveurs du corps médical et dut être préparé de façon industrielle en grandes quantités. Le produit, peut-être plus toxique, en raison probablement des effets de masse, détermina des crises nitritoïdes fréquentes vers 1921. Dès lors, sa fabrication a subi des retouches importantes tendant toutes à une diminution de la toxicité du produit. C'est ainsi que Queyrat disait : « Les fabricants cherchent aujourd'hui avant tout à fournir aux médecins des produits qui ne provoquent pas de réaction chez les malades. Mais s'ils arrivent à fabriquer des médicaments peu organotropes, comme disait Ehrlich, il s'ensuit par une réciproque regrettable qu'ils sont très peu tréponémotropes. »

Actuellement, les produits employés, quelle qu'en soit la marque, semblent être peu nocifs pour l'organisme, et il nous

est arrivé très rarement de constater des réactions chez les malades en traitement.

De plus les novarsénobenzènes sont des corps instables, dont la fabrication est difficile, et ils ne sont pas toujours identiques à eux-mêmes. Il arrive fréquemment que, pour une même marque, on note dans la même série d'ampoules des différences appréciables de solubilité et de couleur; ces variations légères de constitution indiquent la difficulté d'avoir un médicament toujours égal à lui-même et pourraient correspondre à une différence d'action sur le tréponème.

Enfin, les doses employées actuellement de façon courante sont les mêmes qu'autrefois, et ce n'est pas un facteur à dédaigner. Le plus souvent, il est vrai, les novarsénobenzènes donnent d'excellents résultats, mais si l'on admet cette diminution d'activité du médicament coïncidant avec une certaine accoutumance du tréponème, nous sommes loin de faire une thérapeutique suffisamment active en injectant 1 centigramme et demi de 914 par kilogramme.

La pathogénie de l'arséno-résistance ne saurait être univoque. Il faut tenir compte des divers facteurs que nous avons envisagés. Un seul peut être parfois incriminé; le plus souvent plusieurs causes semblent entrer en jeu.

TRAITEMENT

I. — Traitement curatif.

Si nous avons observé des cas d'arséno-résistance à la suite de traitements insuffisants, il ne faut pas conclure que le phénomène se produit seulement dans de telles conditions.

En effet, ces récidives de la syphilis se produisent également après des séries conduites de façon correcte. Rien ne permettait de faire prévoir cette évolution, et il est intéressant au point de vue médico-légal de savoir que la syphilis peut récidiver après un traitement arsenical convenablement effectué pour lequel le médecin n'a aucune faute technique à se reprocher.

Donc, si de nouveaux accidents se manifestent, il ne faut pas s'obstiner à poursuivre le traitement arsenical. Nous avons remarqué à quel point les lésions de récidives étaient sensibles à l'action du bismuth, aussi est-ce à ce médicament ou au mercure que nous aurons recours. Il présente l'avantage d'agir très rapidement tout en conservant une longue durée d'action. Il est, à ce point de vue, préférable au mercure employé sous la forme de cyanure, dont les résultats, s'ils sont aussi beaux, nécessitent des injections quotidiennes et une reprise du traitement plus précoce.

II. — Traitement prophylactique.

Le premier devoir est d'essayer de prévenir l'arséno-résistance. Nous avons vu en effet que des traitements insuffisants peuvent provoquer une accoutumance des tréponèmes se

manifestant ensuite par des récidives rebelles aux injections d'arsenic massives.

Le premier point consiste à surveiller de façon attentive l'action des premières injections arsenicales sur les lésions. En présence d'une arséno-résistance larvée, il vaut mieux abandonner la médication arsenicale.

Il faut enfin se conformer aux règles d'emploi des arséno-benzènes.

La méthode la plus généralement employée consiste à pratiquer des injections progressivement croissantes en laissant un intervalle de quatre jours au début. Arrivé à la dose maximum fixée par le poids du sujet, on la répète chaque semaine ou au plus tôt tous les cinq jours de façon à injecter au malade une quantité totale de médicament correspondant à 1 gramme pour 10 kilogrammes de poids.

Un autre procédé a été également préconisé : le matin, on fait une première injection de 0 g. 15, suivie le soir d'une injection de 0 g. 90, que l'on répète une fois par semaine pour arriver au même total.

Le traitement doit être fait d'une manière régulière, sans laisser d'écart trop grand entre deux piqûres, et injecter des doses assez fortes. L'intervalle entre deux séries ne doit pas être de plus de trois semaines ou de un mois tout au moins au début. Enfin, comme l'a montré l'expérience, il convient de varier les médicaments. En 1929, M. A. Vernes disait : « Il ne faut pas, et même si on y est encouragé par une descente du tracé, employer le même médicament au delà d'une courte durée, pas plus de trois semaines, un mois au maximum », à la suite de l'étude des variations de la réaction de floculation, à l'aide de laquelle le traitement était sans cesse contrôlé.

Nous ne croyons pas, comme le désirerait M. Milian, qu'il soit utile d'augmenter la quantité du produit injecté. Souvent, en effet, aux doses courantes l'arsenic donne d'excellents résultats, et, de plus, il ne faut pas oublier que ce médicament n'est pas inoffensif, car, indépendamment des

accidents brutaux tels que la crise nitritoïde, il est toxique pour le foie. Aussi, plutôt que d'utiliser des doses de 914, qui pourraient être dangereuses, il vaut mieux l'abandonner pour un médicament qui se montre plus actif.

M. Villaret propose, pour éviter les phénomènes d'arséno-résistance, l'adjonction d'une injection d'extrait hépatique à l'injection arsenicale.

Pour obvier à ces récidives, beaucoup d'auteurs même emploient systématiquement comme traitement d'attaque une série conjuguée d'arsenic et de bismuth. Si cette méthode présente des avantages certains, elle présente également un inconvénient. En effet, si le malade ainsi traité a une syphilis arséno-résistante, cette dernière passera inaperçue à la faveur du traitement bismuthique. Ultérieurement, lorsque viendra le temps des cures alternées, les injections arsenicales effectuées risqueront de léser le foie du malade sans influencer heureusement la maladie, et nous aurons perdu du temps.

CONCLUSIONS

I. — La mithridatisation, l'accoutumance des êtres vivants à l'arsenic, s'observent chez les germes microbiens comme chez l'homme et les animaux.

II. — Les cas d'arséno-résistance dans le cours du traitement de la syphilis, bien que rares proportionnellement au nombre de malades traités, s'observent cependant de plus en plus, soit chez des malades traités à doses insuffisantes ou trop espacées, soit même chez des sujets traités d'une manière correcte par des doses élevées.

Ils surviennent dans le cours d'une série de traitements arsénobenzolés ou peu de temps après.

III. — Les récidives revêtent avec une prédilection marquée l'aspect de syphilides papulo-squameuses sur la peau et de plaques muqueuses hypertrophiques suintantes sur les muqueuses : bouche, organes génitaux, ou autour des muqueuses : région périanale, etc.

La constatation de ces accidents doit mettre en garde contre le phénomène d'arséno-résistance.

IV. — La pathogénie de l'arséno-résistance est complexe et relève principalement de trois facteurs :

1° Du tréponème, dont le rôle semble prépondérant, comme s'il existait des souches de cet agent pathogène immunisées contre l'arsenic à la suite d'une accoutumance ancestrale aux arsénobenzènes;

2° Du terrain, qui semble se trouver parfois en état d'anergie ainsi que paraît le témoigner la réaction de Bordet-Wassermann négative;

3° Du médicament, dont la composition a été modifiée pour diminuer sa toxicité et qui est peut-être devenu par ce fait moins tréponémotrope ou, en tout cas, moins tréponémicide.

V. — Dans les cas d'arséno-résistance, les sels arsenicaux doivent être abandonnés au profit des sels de bismuth et de mercure.

VII, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen*,
C. SIGALAS.

Le Président,
G. PETGES.

VU, ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 27 novembre 1931.

Pour le Recteur de l'Académie :

Le Vice-Président de l'Université,

C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ARISTOFF. — Contribution à l'étude des syphilis arséno-résistantes. Thèse Paris, 1930.
- AUBRY. — Sur la récédive de la syphilis traitée par les arsenicaux. *Province médicale*, janv. 1914.
- BACQUELIN. — Etude critique des arséno-résistances et des arséno-récidives cliniques. Thèse Paris, 1931.
- BLUM. — Chancre redux après huit injections de 102. *Ann. des mal. vénér.*, février 1928.
- BONNET. — Sur la fréquence actuelle des syphilis arséno-résistantes. *Lyon Médical*, 4 sept. 1927.
- COLLETTE. — Contribution à l'étude des syphilis arséno-résistantes. Thèse Paris, 1923.
- DANYSZ. — Les arsénobenzènes dans l'organisme. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1917.
- DECROP et SALLE. — Deux cas de généralisation syphilitique malgré un traitement énergique par le novarsénobenzol. *Soc. de derm. et syph.*, 9 nov. 1922.
- DE GRAVE. — Syphilis arséno-résistante. *Soc. belge de der.*, 11 déc. 1921.
- EHRlich. — La chimiothérapie. XVII^e Congrès international de Londres, 1913.
- EHRlich et HATA. — Chimiothérapie des spirilloles, 1911.
- FERNET. — Persistance d'accidents secondaires chez un syphilitique longuement traité par des injections de novarsénobenzol. *Soc. de derm. et syph.*, 13 mars 1919.
- FOURNIER (A.). — Deux observations d'arséno-résistance, *Marseille médical*, 5 janv. 1929.

- GATÉ. — Sur le caractère érythémato-squameux des syphilides cutanées chez les arséno-résistants. Réunion dermatologique de Lyon, mars 1930.
- GAUCHER et GOUGENHEIM. — L'arsenic organique dans le traitement de la syphilis crée-t-il une accoutumance. Soc. méd. des hôpitaux, 1910.
- GAUCHER et LEVY-FRANCKEL. — Récidives de la syphilis après traitement par le 606. *Ann. des mal. vénér.*, janv. 1913.
- GERAY. — Syphilis arséno-résistantes et arséno-récidivantes guéries par le bismuth. Thèse Paris, 1924.
- GIROUX et Mlle PATTE. — Syphilidés papuleuses non modifiées par le 606. *Ann. des mal. vénér.*, janv. 1914.
- GOUGEROT. — Syphilis demi-arséno-résistantes. Utilité des associations et alternances médicamenteuses dans le traitement des syphilitiques. *Bull. gén. de thérap.*, 1924.
- GOUGEROT et FERNET. — Syphilis arséno-récidivante et arséno-résistante avec exacerbation de l'éruption à chaque injection d'arsenic. Guérison par le bismuth. *Ann. des mal. vénér.*, 1924.
- Syphilis primaire retardée. Echec des traitements prophylactiques trop courts. *Journ. des prat.*, 1923.
- GOUGEROT et BURNIER. — Syphilis résistant à l'arsenic. 18 cas. *Ann. des mal. vénér.*, mai 1930.
- GOUGEROT et GERAY. — Syphilis arséno-résistante guérie par le bismuth. *Paris médical*, 1923.
- GUIBERT. — Sur un cas d'hydragyro-résistance et d'arséno-résistance cédant au traitement par le bismuth.
- HUDELO et JOLIVET. — Syphilis acquise récidivante malgré des cures répétées de 606 chez un malade présentant des stigmates de syphilis héréditaire. Soc. de dermat. et syph., 1911.
- HUDELO et RABUT. — Sur un cas d'accident chancriforme avec sérologie négative chez un malade traité par le tréparsol. Soc. de dermat. et syph., juill. 1925.
- HUFNAGEL. — Récidives des lésions contagieuses au cours de la syphilis. Soc. de dermat. et syph., sept. 1928.
- HUFSCMIDT. — Syphilis conjugale arséno-résistante. Soc. de dermat. et syph., 1929.

- JEANSELME et BURNIER. — Syphilis primaire et secondaire polyrésistante guérie par les sels d'or. *Soc. de dermat. et syph.*, 1927.
- KITCHEWATZ. — La syphilis résistante. *Ann. des mal. vénér.*, 1926.
- LACAPÈRE. — Quelques échecs des arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis. *Soc. de dermat. et syph.*, juill. 1921.
- Syphilis secondaire arséno-résistante avec Wassermann et Hecht négatifs. *Soc. de dermat. et syph.*, mai 1924.
- LAVAUX. — Etude sur l'arséno et la mercuro-résistance. Thèse Paris, 1921.
- LEGRAIN. — Syphilis conjugale arséno-résistante. *Soc. de dermat. et syph.*, mai 1930.
- LÉVY-BING. — Le 606 ne stérilise pas la syphilis. *Ann. des mal. vénér.*, 1924.
- LÉVY et METZGER. — Chancre syphilitique arséno et bismutho-résistant ayant cédé au traitement mercuriel. Réunion dermatologique de Strasbourg, mai 1925.
- LORTAT-JACOB et SOLENTE. — Association d'arséno-résistance et de négativité du B.-W. au cours de syphilis récentes. *Soc. de dermat. et syph.*, mai 1928.
- MILIAN. — Arséno-résistance des tréponèmes; sensibilisation de l'organisme par les traitements arsenicaux prolongés. *Soc. de dermat. et syph.*, 1910.
- Etat actuel de la question des arsénobenzènes. *Paris médical*, 1919.
- Arséno-résistance d'une lésion syphilitique secondaire de la verge. *Rev. trim. de dermat.*, 1929.
- NICOLAS et LACASSAGNE. — Syphilis arséno-résistante. *Marseille médical*, 1928.
- NICOLAS, MASSIA et LACASSAGNE. — Sur la fréquence croissante des syphilis arséno-résistantes dans la région lyonnaise. *Soc. de dermat. et syph.*, 1928.
- NICOLAS, LACASSAGNE et FROMENT. — Les syphilis novarséno-résistantes. Etude clinique et pathogénique. Déduction pratiques. *Presse médicale*, avril 1930.
- NICOLAS, LACASSAGNE et LEGRAIN. — Syphilis conjugale arséno-résistante. *Soc. de dermat. et syph.*, mai 1930.

- NICOLAS et GATÉ. — A propos du traitement de la syphilis acquise. Certitude des critères cliniques et sérologiques de guérison. Fréquence des cas d'arséno-résistance. *Progrès médical*, 1930.
- NYSSENS DE LARROQUE. — Contribution à l'étude de quelques cas d'arséno-résistance. *Bruxelles médical*, 1922.
- PINARD et DEGUIGNARD. — Syphilis expérimentale chez l'homme, arséno-résistance. Soc. méd. des hôp., nov. 1921.
- PINARD, VERNIER et Mlle VERSINI. — Syphilis arséno-résistante. Soc. de derm. et syph., 1929.
- RAVAUT. — Arséno-résistance au cours du traitement par l'hectine et le 606. Soc. méd. des hôp., 1910.
- Récidives après traitement de la syphilis récente par le salvarsan. *Presse médicale*, sept. 1913.
- Récidive *in situ* d'un chancre syphilitique vingt jours après la fin d'un traitement par la salvarsan et le mercure. *Ann. de derm. et syph.*, 1913.
- ROEDERER. — Bismuth et arséno-résistance. *Prat. méd. franç.*, 1925.
- SILBERSTEIN. — Contribution à l'étude de la syphilis arséno-résistante. *Ann. des mal. vénér.*, 1925.
- SIMON-CLÉMENT. — Deux récurrences de chancre syphilitique en l'espace de six mois. *Bull. Soc. de derm. et syph.*, 18 déc 1929.
- TARANTELLI. — Considérations cliniques et recherches expérimentales sur un cas de syphilis arséno-résistante primaire. *Ann. de derm. et syph.*, 1929.
- WATRIN. — A propos de l'arséno-résistance. Réunion dermatologique de Nancy, 1928.

